

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «НОВОСИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зубкова Маргарита Юрьевна

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ, СТРУКТУРНЫЕ И МИКРОВАСКУЛЯРНЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И СЕТЧАТКИ
ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

3.1.5 — офтальмология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Анжелла Жановна Фурсова

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Рассеянный склероз. Определение, эпидемиология.....	10
1.2. Этиология и факторы риска РС	12
1.3. Классификация заболевания	17
1.3.1. Типы течения РС.....	17
1.3.2. Расширенная шкала статуса инвалидизации	19
1.4. Постановка диагноза РС.....	21
1.5. Патогенетические механизмы развития РС	22
1.6. Механизмы развития офтальмологической патологии при РС	25
1.6.1. Расстройства афферентного зрительного пути.....	26
1.6.2. Нарушения глазодвигательной системы	27
1.7. Функциональные нарушения при рассеянном склерозе.....	28
1.8. Структурные нарушения зрительного нерва и сетчатки при рассеянном склерозе	30
1.9. Нарушения кровообращения зрительного нерва и сетчатки при рассеянном склерозе	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	36
2.2. Офтальмологическое обследование.....	43
2.3. Статистические методы исследования	49

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группах исследования.....	51
3.1.1. Анализ функциональных показателей.....	51
3.1.2. Анализ структурных показателей зрительного нерва и сетчатки у пациентов с РС	58
3.1.3. Анализ микроциркуляторных показателей ДЗН и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом.....	77
3.2. Определение биомаркеров прогрессирования рассеянного склероза	93
3.2.1. Оценка изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей при увеличении EDSS	93
3.2.2. Оценка изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей при увеличении <i>ср</i> GCL+IPL	103
3.2.3. Оценка изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей при увеличении <i>ср</i> RNFL	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), средняя распространенность которого составляет 33 случая на 100 тыс. населения [104]. РС занимает первое место среди неврологических заболеваний, приводящих к инвалидности в молодом трудоспособном возрасте, тем самым представляя собой серьезную медико-социальную проблему. В патогенезе РС главную роль играют механизмы иммунопатологических реакций и развивающихся параллельно нейродегенеративных изменений. Развитие заболевания определяется аутоиммунными реакциями посредством активации Т- и В-лимфоцитов, клеток микроглии и макрофагов, опосредующих демиелинизацию, ремиелинизацию и нейродегенерацию [2]. Выраженность клинических проявлений обусловлена дисбалансом патофизиологических процессов, приводящих к развитию реактивных изменений глиальной ткани (пролиферации астроцитов и микроглии), образованию патологических очагов, обнаруживаемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [54]. Показано, что изменения зрительного нерва (ЗН) и сетчатки являются первичными при многих нейродегенеративных заболеваниях, включая РС [3]. Оптический неврит (ОН) — одно из наиболее распространенных клинических проявлений РС, которое более чем в 20% случаев диагностируется при его дебюте [89], около 45–80% пациентов переносят ОН на протяжении заболевания [7]. Сетчатка, являясь начальным звеном зрительного пути, вместе со зрительным нервом (ЗН) может рассматриваться в качестве органа-мишени при РС, представляя собой наиболее доступный для неинвазивного исследования объект. Показано снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) у пациентов с РС [10]. Учитывая рост заболеваемости, многообразие клинических форм, вариабельность течения и расширение возможностей терапии, необходим поиск ранних, легкодоступных, неинвазивных биомаркеров для ранней и своевременной диагностики заболевания на начальных стадиях [8].

Ретинохориоидальная система микроциркуляции, доступная для клинической и морфологической оценки, предоставляет новые возможности для изучения кровообращения, и ее параметры могут рассматриваться как альтернативная количественная мера повреждения ЗН и сетчатки, учитывая корреляции между выраженностью дегенеративных изменений и уровнем перфузии при ряде НДЗ [5]. Изучение возможностей оптической когерентной томографии (ОКТ) и оптической когерентной томографии в режиме ангио (ОКТА) позволяет рассматривать выявляемые изменения как биомаркеры РС, а комплексный анализ функциональных, структурных и микроциркуляторных изменений зрительного анализатора может позволить дифференцировать активное или стабильное течение заболевания, а также степень выраженности как воспалительного, так и нейродегенеративного компонентов.

Степень разработанности темы диссертации. Большинство исследований, связанных с анализом изменений зрительного анализатора при РС, сосредоточены на отдельных аспектах болезни, данные о динамике и особенностях этих изменений мало изучены. Развитие новых технологий визуализации структурных и микроваскулярных характеристик позволяет рассматривать выявляемые изменения как биомаркеры РС, обеспечивает возможности определения степени активности, контроля за прогрессированием РС, а также степени выраженности воспалительного и нейродегенеративного компонентов, выбора эффективного индивидуализированного лечения, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования: изучить основные функциональные, структурные и микроваскулярные изменения ЗН и сетчатки у пациентов с РС и их взаимосвязь с критериями активности заболевания.

Задачи исследования:

1. Провести анализ функциональных, структурных, микроваскулярных особенностей изменения ЗН и сетчатки у пациентов с РС.
2. Изучить взаимосвязь функциональных, структурных и микроваскулярных изменений со степенью инвалидизации пациентов с РС.

3. Определить влияние перенесенных эпизодов ОН на степень выраженности диагностируемых изменений и прогрессирование нейродегенеративного процесса в ЗН и сетчатке.

4. Изучить степень изменения решетчатой пластинки ЗН при различных типах течения, длительности рассеянного склероза и/или наличии острых воспалительных эпизодов (оптического неврита).

5. Определить наиболее значимые маркеры, позволяющие стратифицировать индивидуальную оценку факторов риска прогрессирования рассеянного склероза.

6. Разработать алгоритм диагностики и мониторинга изменений ЗН и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом.

Научная новизна:

1. Впервые идентифицированы структурно-функциональные и микроваскулярные маркеры изменений ЗН и сетчатки у пациентов с РС.

2. Впервые показано соответствие структурно-функциональных и микроваскулярных изменений ЗН и сетчатки степени инвалидизации у пациентов с РС.

3. Впервые показаны особенности изменения структуры решетчатой пластинки как возможного индикатора течения нейродегенеративных процессов при РС.

4. Впервые показана роль ГРФ (локализации, количества) как возможного индикатора активности воспалительного процесса при РС.

5. Впервые установлены основные офтальмологические критерии прогрессирования заболевания у пациентов с РС.

6. Впервые верифицирован паттерн поражения GCL+IPL при различных типах течения РС.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Идентифицированы функциональные, структурные и микроваскулярные изменения, ассоциированные со степенью повреждения общих функциональных систем у пациентов с РС.

2. Показано влияние ОН на выраженность структурно-функциональных и микроваскулярных изменений ЗН и сетчатки.

3. Изучено соответствие диагностированных функциональных, структурных и микроваскулярных изменений степени инвалидизации EDSS.

4. Определены маркеры прогрессирования РС с ремитирующим течением (RPC), выражаемые паттерном изменений толщины нейроаксональных слоев сетчатки.

5. Разработан диагностический алгоритм ранней верификации, мониторинга течения РС и планирования стратегии выбора терапевтических агентов.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Переход RPC во ВПРС сопровождается выраженными структурно-функциональными (снижением МКОЗ на 17,89%; ПКЧ 0,5 ц/гр на 13,87%, 2 ц/гр на 15,51%, 4 ц/гр на 18,5%; срGCL+IPL на 16,8% (в верхне-носовом квадранте на 19,23%); срRNFL на 16,6% (в височном секторе на 20,11%); МО на 3,4%; увеличением LCD на 3,01%, лP100 на 2,33%, MD на 45,09%) и микроциркуляторными (снижением wiVD на 10,76%; ppwiF на 9,52%, увеличением VD ДЗН на 10,23%) изменениями ($p \leq 0,05$).

2. Наиболее значимыми, определяющими риск прогрессирования RPC в течение пятилетнего периода, являются структурно-функциональные (лP100, MD, ПКЧ 4 ц/гр, срGCL+IPL, срRNFL, МО) и микроциркуляторные (wiVD, wiPD, VD ДЗН) биомаркеры.

3. Наличие эпизодов ОН усугубляет выраженность структурно-функциональных и микроваскулярных изменений ЗН и сетчатки с максимальным выражением при ВПРС: снижение ПКЧ 0,5 ц/гр на 20,9%, 2 ц/гр на 11,3%, 4 ц/гр на 11,8%; срGCL+IPL на 4,1%; срRNFL на 5,6%; wiVD на 6,4%; wiPD на 5,8%; ppwiPD на 0,4%; ppwiF на 4,7%, VD ДЗН на 4,9%; увеличение MD на 30,6% ($p \leq 0,05$).

4. Увеличение степени инвалидизации (EDSS) на 1 балл сопровождается снижением ПКЧ 4 ц/гр на 6,25%; срGCL+IPL на 22,9%; срRNFL на 29,11%; MO на 5,95%; wiVD на 15,2%; wiPD на 1,1%; ppwiPD на 2,0%, ppwiF на 75,9%; увеличением лР100 на 1,84%; MD на 26,48%; VD ДЗН на 22,44% ($p \leq 0,05$).

5. Прогностическим индикатором развития нейродегенеративного процесса является увеличение LCD на 7,8% при РРС длительностью более 10 лет и на 3,1% при ВПРС.

6. Прогностическим маркером длительности и типа течения РС является количество ГРФ и их локализация: в НЯС и ВЯС от единичных (в 9,1 и 27,27%) при дебюте РРС, до 80,1–84,21% при длительности заболевания до 10 лет и 100% при стаже более 10 лет и ВПРС.

7. Течение РРС в зависимости от длительности заболевания сопровождается снижением толщины срGCL+IPL в нижнем секторе от 2,17 до 9,86%. Маркером трансформации в ВПРС является дальнейшее прогрессивное снижение срGCL+IPL с распространением на нижне-носовой сектор.

8. Комплексная диагностика и мониторинг пациентов с РС должны включать, помимо стандартных офтальмологических, специальные диагностические методы (ЗВП, периметрию, ПКЧ, ОКТ и ОКТА) с целью ранней верификации маркеров прогрессирования заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности результатов исследований определяется большим и репрезентативным объемом выборок (227 пациентов, 318 глаз). Исследования проведены на высоком методологическом уровне, статистический анализ материалов исследования выполнен с применением современных методов обработки научных данных, подтверждая достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на II и III Национальных форумах офтальмологов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2022, 2024), Международном конгрессе «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания — 2023» (Санкт-Петербург, 2023), XVI Российском общенациональном офтальмологическом форуме» (Москва, 2023).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» (НГМУ) Минздрава России в рамках темы «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз» № АААА-А19-119111990006-6, апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2022).

Личный вклад автора в проведенное исследование. Автор участвовал в наборе пациентов, проведении всех этапов исследования, обработке статистического материала, анализе и интерпретации данных и подготовке публикаций.

Внедрение результатов исследования. Разработанные алгоритмы диагностики и прогрессирования РС внедрены как обязательные при обследовании пациентов ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» и в учебно-педагогический процесс кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано семь статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ, пять из них входят в базу цитирования Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 48 рисунками. Список литературы включает 173 источника (13 отечественных и 160 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Рассеянный склероз. Определение, эпидемиология

Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее аутоиммунно-воспалительное и нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием множественных очагов поражения преимущественно в белом веществе ЦНС и прогрессированием очаговой и диффузной атрофии головного мозга [7].

Рост заболеваемости РС, расширение арсенала методов лечения, модифицирующих течение заболевания, дискутабельность и отсутствие четкого понимания этиологии заболевания определяют постоянную и растущую потребность в высококачественных эпидемиологических данных. Международной федерацией рассеянного склероза создан глобальный сборник эпидемиологических данных РС и доступности ресурсов на глобальном, межгосударственном, территориальном уровнях, получивший название «Атлас рассеянного склероза» (www.atlasofms.com) [139]. Опубликовано третье издание, собравшее эпидемиологические данные 115 стран, представляющих 87% населения мира в период с сентября 2019 года по март 2020 года. Необходимо отметить, что 36% (38 из 102 стран, сообщивших о распространенности со ссылкой на источник данных) в настоящее время имеют национальный регистр РС и еще 14% (14 из 102) регистр, охватывающий часть населения страны. При этом 54% (62 из 115) стран, завершивших эпидемиологическое обследование, получили средний или высокий рейтинг по шкале достоверности данных о распространенности, и только 10% (1 из 10) стран с низкими доходами достигли этого порога по сравнению с 70% (32 из 46) стран с высокими доходами (по критериям Всемирного банка). Результаты представленного для оценки анализа свидетельствуют об увеличении количества пациентов с РС до 2,8 млн в 2020 году, что на 30% выше, чем в 2013 году. Глобальная распространенность в 2020 году составляет 35,9 [95% ДИ: 35,87, 35,95] на 100 тыс. человек и только 14% (11 из 81) стран сообщили о стабильной или снижающейся распространенности заболевания. Тремя основными потенциальными причинами

изменения распространенности по сравнению с 2013 годом обозначены: «улучшение диагностики рассеянного склероза» (60%), «улучшение лечения и поддержки рассеянного склероза» (56%) и «улучшение статистического подсчета» (53%). Региональные различия в заболеваемости в целом соответствуют структуре распространенности (на 100 тыс. чел.): самая высокая в Европе — 6,8; в Америке — 4,86; в Юго-Восточной Азии и Африке — 0,4.

Общий показатель заболеваемости в 75 странах, представивших отчеты, составил 2,1 [95% ДИ: 2,09, 2,12] на 100 тыс. человек в год. Каждые 5 минут в мире диагностируется случай РС. Отмечен существенный рост заболеваемости у лиц в возрасте до 18 лет: в 47 странах было зарегистрировано более 30 тыс. случаев РС. Максимум показателя распространенности приходится на возраст 50 лет. Отмечено увеличение показателей заболеваемости с 5–7% до 10–15% доли больных, когда первые симптомы РС появляются в возрасте до 16 лет. Вероятность развития рассеянного склероза у женщин в два раза выше, чем у мужчин, при этом в 30% стран соотношение женщин и мужчин достигает 4:1, а более чем в 60% других это соотношение с 2013 года удвоилось. У подростков в возрасте 12–16 лет гендерное соотношение может достигать 1:5, а при первично-прогрессирующем РС — до 1:1.

Средний возраст установления диагноза составил 32 года. Пик заболеваемости среди женщин наблюдают в среднем на 5 лет раньше, чем у мужчин. Ремиттирующий РС (РРС) обычно начинается в 25–29 лет и трансформируется во вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) в 40–45 лет. Первично-прогрессирующий РС (ППРС), как правило, начинается позже, в возрасте 35–45 лет.

РС — одна из основных причин инвалидизации лиц молодого возраста. Ранняя средняя продолжительность жизни больных РС была значимо ниже, чем в общей популяции (75,9 против 83,4 года) [98]. Благодаря широкому внедрению новых методов патогенетического лечения эти показатели выравниваются, и больные доживают до преклонного возраста, однако РС все еще остается одной из основных причин нетрудоспособности, связанных с неврологическим заболеванием, у людей молодого и среднего возраста [139].

В РФ в 2018 году количество заболевших РС составило 85,2 тыс. человек [12]. В среднем в России показатель распространенности варьирует от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения [13]. Распространенность РС в городе Новосибирске на 1 января 2023 года составила 111,2 на 100 тыс. населения [1].

1.2. Этиология и факторы риска РС

РС — мультифакториальное заболевание, обусловленное комплексом факторов внешней среды и генетической предрасположенности, реализуемой полигенной системой, определяющей особенности иммунного ответа и метаболизма.

Рядом эпидемиологических исследований показано, что особенности окружающей среды оказывают влияние на возникновение заболевания [74; 169]. Изучение миграционных процессов выявило, что дети, переехавшие из зоны высокого в зону низкого риска до пубертатного возраста, болеют РС значительно реже, а лица, мигрировавшие старше 15 лет, имеют одинаковый риск развития заболевания в различных географических зонах [9].

Внешние факторы риска:

- 1) ультрафиолетовое облучение (УФО), количество солнечных дней в году и связанный с ними уровень витамина D;
- 2) вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, ретровирусы, герпесвирусы);
- 3) курение;
- 4) пищевые привычки (преобладание мясной, недостаточное количество растительной пищи, повышенное потребление соли);
- 5) нарушение кишечной микробиоты;
- 6) ожирение и индекс массы тела;
- 7) токсическое влияние загрязнения окружающей среды, в частности, продуктов нефтепереработки.

Традиционное распределение РС в зависимости от широты частично может быть объяснено воздействием УФО. Показано, что дети, родившиеся весной в

странах Северного полушария, имели значительно более высокий риск развития РС, чем те, кто родился зимой [60]. N.M. Nielsen et al. считают фактором риска РС низкий уровень витамина D [105]. УФО является основным источником синтеза витамина D, однако у популяций с недостаточным количеством солнечного света, но потребляющих много жирной рыбы, богатой витамином D, распространенность РС может быть ниже, чем ожидалось бы при данной широте. Высокий уровень витамина D связан с меньшим количеством обострений и менее активным течением РС по данным МРТ. Переход от растительной и рыбной диеты, богатой витамином D, к мясному питанию может также способствовать увеличению заболеваемости РС [160]. Важной представляется доказанная роль витамина D в формировании иммунного ответа благодаря способности инициировать переход Т-хелперов 1 типа в Т-хелперы 2 типа [123], увеличивать количество Т-регуляторных клеток [63] и влиять на экспрессию молекул МНС (Major Histocompatibility Complex — главный комплекс гистосовместимости) II класса — HLA-DRB1*1501 (HLA — Human Leukocyte Antigens — человеческие лейкоцитарные антигены), ассоциированную с развитием рассеянного склероза [64]. E.K. Calton et al. показана роль витамина D в экспрессии противовоспалительных медиаторов и снижении уровня цитокинов: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-17 [148]. Благодаря этим функциям витамина D в регуляции иммунных клеток и цитокинов его дефицит может модулировать прогрессирование РС [168].

Подтверждением роли вирусов в распространении РС служат описанные случаи эпидемического увеличения заболеваемости, начала болезни или ее обострения после вирусной инфекции, создание различных моделей экспериментального аллергического энцефаломиелита, а также обнаружение вирусов и антител к ним у больных. На настоящий момент не выявлено конкретного вируса как первопричины РС, однако особое внимание уделяется вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) и ретровирусам. Любая вирусная инфекция рассматривается как возможный фактор обострения или активации болезни. Исследования показывают, что антигены ВЭБ имеют последовательности, сходные с белками миелина, что может способствовать развитию аутоиммунных реакций

[32]. Наблюдается связь между уровнем антител к ВЭБ и вероятностью развития РС. Клоны ВЭБ-сенсibilизированных клеток были обнаружены в крови, ликворе и ткани мозга пациентов с РС [128]. В настоящее время не установлена природа связи между ВЭБ и РС, но предполагается, что эта инфекция может запускать или усиливать аутоиммунные процессы.

С 1989 года идентифицированы ретровирусы, ассоциированные с РС (MSRV — Multiple sclerosis-associated retrovirus, ассоциированный с рассеянным склерозом ретровирус) [69]. Рядом исследований показано наличие эндогенных ретровирусов в сыворотке или образцах ткани мозга, их число составляет от 50 до 100% всех пациентов с РС в определенной популяции. Экспрессия MSRV тесно связана с иммунорегуляцией, в частности, с антиген-представлением, функцией рецепторов типа Toll, продукцией противовоспалительных цитокинов и активностью Т-клеток [75]. Повышение регуляции HERV (human endogenous retroviruses – эндогенные ретровирусы человека) в бляшках рассеянного склероза коррелирует с активностью заболевания [30]. Кроме того, у пациентов с РС наблюдается более высокая реактивность антител к определенным последовательностям HERV [68]. Реактивация HERV может привести к образованию демиелинизирующих бляшек, инициируя воспаление микроглии [23]. Так, MSRV индуцирует высвобождение цитокинов IL-6 и IL-8 [87]. J. Chalkley et al. показано временное исчезновение симптомов РС на фоне антиретровирусной терапии [36], что указывает на сильную взаимосвязь между HERV и РС. Последовательности концевых цепочек некоторых HERV демонстрируют полиморфизмы, типичные для пациентов с РС, которые могут объяснить эпидемиологию рассеянного склероза в определенных популяциях [45]. G. Turner et al. показано, что не все пациенты с РС имеют одинаковый набор копий HERV [88]. Такие инсерционные полиморфизмы могут влиять на предрасположенность к развитию РС. Наличие или отсутствие специфических последовательностей HERV может указывать на генетические факторы, предрасполагающие пациентов к РС. Однако одни лишь генетические детерминанты не могут объяснить развитие заболевания. Это подтверждается низкими показателями наследственности

рассеянного склероза, поскольку только монозиготные близнецы конкордантны по РС [107]. Можно предположить, что факторы окружающей среды являются определяющими и необходимыми для развития заболевания. Таким образом, описанные факторы риска развития рассеянного склероза включают полиморфизмы иммунологически значимых генов, а также факторы окружающей среды, такие как ВЭБ и витамин D. Кроме того, с РС связана активация эндогенного ретровируса. Недавние наблюдения показывают, что все эти факторы связаны между собой [160].

Убедительно доказано, что курение связано и с риском развития РС, и с более тяжелым клиническим течением заболевания. Риск неблагоприятного течения РС выше у курящих мужчин (3:1), чем у курящих женщин (2:1) [147].

В последнее время все больше внимания привлекают изменения в составе микрофлоры кишечника, которые могут значительно воздействовать на функционирование иммунной системы. Важную роль микробиом играет в поддержании как реакции на внешние антигены, так и толерантности к ним. Широкое распространение и необдуманый прием антибиотиков также могут способствовать увеличению риска развития РС [85].

В ряде исследований выявлена связь между риском развития РС и такими факторами, как ожирение, избыточное потребление соли, загрязнение окружающей среды, а также контакт с продуктами нефтепереработки. Ухудшение экологической ситуации в ряде регионов, таких как Сардиния (Италия), Западная Норвегия, Богемия (Чехия), а также регионы Саскачеван (Канада) и Ки-Уэст (Флорида, США), связывается с заметным увеличением заболеваемости РС [83].

Наличие семейных случаев (от 3 до 10% всех случаев РС в разных популяциях) подтверждает роль наследственности в этиологии РС. Отмечено, что предрасположенность к РС в семье чаще передается по женской линии (мать и дочь, две сестры, тетя и племянница и т.д.), хотя бывают варианты передачи по мужской линии (например, отец и сын, два брата) [121]. Установлено, что на риск развития РС оказывает влияние принадлежность к определенной расе и этнической группе. Так, в США распространенность заболевания среди чернокожего населения ниже, чем среди белого, но выше, чем у коренного населения Африки,

причем риск развития РС снижается в южных областях страны для всех расовых групп по сравнению с северными [129]. Возможна роль сочетанного влияния генетических и климатических, токсических, социальных и культурных факторов.

Результаты эпидемиологических исследований, указывающие на различную частоту РС в разных этнических группах, подтверждают наличие генетической предрасположенности к этому заболеванию. На семейный РС приходится 2–10% всех случаев в зависимости от популяции (в России — не более 3%), причем наибольший риск заболевания имеют родственники первой линии родства, прежде всего братья, сестры [7]. Конкордантность между однояйцевыми (монозиготными, идентичными) близнецами-женщинами достигает 40%, тогда как у двуяйцевых (дизиготных, неидентичных) близнецов — примерно 4%, а у братьев и сестер (сиссов, не близнецов) относительный риск в 15–20 раз превышает риск в местной популяции [159].

Существует сильная связь между наличием РС и определенными аллелями HLA, которые кодируют антигены МНС II класса. В настоящее время считается, что риск развития РС для населения Европы и Северной Америки связан с определенными аллелями HLA (A3 и B7), а также с DR2-гаплотипом (HLA-DRB1*1501), включая DQ6, и в меньшей степени с DR4-гаплотипом [71]. Возможно, что воздействие других генов модифицирует эффект одного гена (эпистатическое взаимодействие или эпистаз). Носительство одного аллеля этого типа (гетерозиготность) увеличивает риск развития РС в 3 раза, а двух таких аллелей (гомозиготность) — в 6 раз по сравнению с носителями. Кроме того, изменения в МНС, вызванные воздействием внешних факторов, таких как витамин D, курение и инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, могут влиять на эффект аллелей в этом участке.

В настоящее время изучаются не только отдельные гены предрасположенности к РС, число которых уже превышает 200, но и комбинации двух, трех и четырех маркеров, существенно повышающих риск РС в результате эпистатического взаимодействия. Анализ сочетаний генов обеспечивает большую статистическую мощность при выявлении генов предрасположенности к РС.

Эффект сочетания определяется либо аддитивностью вклада отдельных генов, либо ген-генными взаимодействиями, что делает его анализ перспективным для прогнозирования развития заболевания. Также интенсивно изучаются сочетания внешних факторов с генетическими маркерами: например, при сочетании высокого уровня антител к определенным антигенам ВЭБ и гаплотипа HLA DRB12(15) риск развития РС увеличивается более чем в 20 раз [72].

1.3. Классификация заболевания

1.3.1. Типы течения РС

Классификация РС основывается на типе течения патофизиологического механизма. Существуют основные и редкие варианты течения заболевания. Выделяют четыре основных типа течения [52]: ремиттирующее, вторично-прогрессирующее, первично-прогрессирующее и клинически изолированный синдром.

Ремиттирующее течение — наиболее часто встречающийся тип, наблюдается в 85–90% случаев [48]. В нем выделяют два основных временных периода: период обострения (экзацербации), характеризующийся появлением новых симптомов или значительным усилением существующих в течение не менее 24 часов, и период ремиссии, в течение которого наблюдается значительное уменьшение выраженности клинических проявлений и/или их полное исчезновение. Продолжительность периодов ремиссии может колебаться от одного месяца до многих лет, а первичная ремиссия обычно характеризуется более длительным характером, чем последующие. Этап стабилизации, на который приходится первая ремиссия, представляет собой период, когда процесс заболевания переходит в стабильную фазу.

Вторично-прогрессирующее течение — это стадия заболевания, которая в большинстве случаев наступает после определенного периода времени, индивидуального для каждого пациента, следуя за ремиттирующим течением. В этом случае после периодов обострения и ремиссий начинается стадия

хронического прогрессирования с постепенно возрастающей неврологической симптоматикой. Уже через 10 лет такое течение наблюдается почти у 50% пациентов, а через 25 лет — у 80% [142]. Причиной являются прогрессирующая дегенерация аксонов и снижение компенсаторных возможностей мозга.

Первично-прогрессирующее течение характеризуется первично постепенным нарастанием клинических проявлений без периодов обострения и ремиссии, что связано с преимущественно нейродегенеративным характером развития заболевания. Этот тип РС, наблюдаемый у 10–15% больных, отличается от ремиттирующего как по времени начала заболевания, так и по характеру клинического проявления [158].

Клинически изолированный синдром (КИС) — единичное поражение, наблюдаемое на МРТ, которое связано с признаками и/или симптомами, обычно обнаруженными при РС. КИС не полностью соответствует критериям Макдональда, на основании которых устанавливается диагноз РС. КИС может быть рассмотрен как первый эпизод демиелинизации в ЦНС. Условия для постановки КИС: эпизод неврологического дефицита должен длиться не менее 24 часов и быть вызван воспалением или демиелинизацией ЦНС [48]. Диагноз РС устанавливается у 30–70% людей, имеющих КИС [46].

Описываются и менее распространенные варианты течения РС, включая доброкачественную и злокачественную формы [7]. При доброкачественной форме наблюдаются длительные периоды ремиссии с практически полным исчезновением неврологических симптомов. Злокачественная форма характеризуется быстрым прогрессированием инвалидизации пациентов и даже летальным исходом. Доброкачественная форма, охватывающая 5–8% пациентов, характеризуется отсутствием прогрессирования инвалидизации в течение более чем 20 лет, но предсказать, у кого возникнет доброкачественное течение, затруднительно [155].

Существует псевдотуморозная форма РС, при которой подтвержденный РС сопровождается клинической картиной подостро развивающегося объемного процесса, обычно в области мозга [97]. Редкие варианты РС: спинальная форма,

начало заболевания в детском или старческом возрасте и рецидивирующий ОН в сочетании с субклиническим многоочаговым поражением головного мозга по данным МРТ. Активно изучается радиологически изолированный синдром (РИС), характеризующийся выявлением изменений на МРТ, характерных для РС, при отсутствии клиники [58].

1.3.2. Расширенная шкала статуса инвалидизации

Для определения степени выраженности заболевания и объективной оценки его развития разработана Расширенная шкала статуса инвалидизации (EDSS — Expand Disability Status scale) (табл. 1). Она помогает идентифицировать степень повреждения функциональных систем (ФС) организма и определить потребности и вид терапии.

Таблица 1 — Расширенная шкала статуса инвалидизации (EDSS, баллы)

0	Патологии при неврологическом осмотре не выявляется
1	Нет нарушений жизнедеятельности, минимальные признаки поражения одной ФС
1,5	Нет нарушений жизнедеятельности, минимальные признаки поражения более чем одной ФС
2	Минимальные нарушения жизнедеятельности в одной ФС
2,5	Легкие нарушения жизнедеятельности в одной ФС или минимальные нарушения жизнедеятельности в двух ФС
3	Умеренные нарушения жизнедеятельности в одной ФС или легкие нарушения в 3-4 ФС. Мобильность полностью сохранена
3,5	Мобильность полностью сохранена, но отмечаются умеренные нарушения в одной ФС и более чем минимальные нарушения по нескольким другим ФС
4	Мобильность полностью сохранена, вспомогательные средства при передвижении не требуются, самообслуживание сохранено, пациент «на ногах» более 12 часов в сутки, несмотря на относительно тяжелые нарушения жизнедеятельности; может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 500 м
4,5	Мобильность полностью сохранена, вспомогательные средства при передвижении не требуются, пациент «на ногах» большую часть дня, может работать полный рабочий день, однако в целом уровень активности снижен или может требоваться минимальная помощь; относительно тяжелая инвалидизация; может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 300 м

Окончание таблицы 1

5	Может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 200 м; нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не может поддерживать полную активность в течение всего дня (например, не может работать полный рабочий день без создания особых условий)
5,5	Может пройти без вспомогательных средств или отдыха около 100 м; нарушения жизнедеятельности выражены настолько, что пациент не в состоянии быть активным в течение всего дня
6	Для преодоления 100 м с отдыхом или без необходимо периодическое или постоянное одностороннее использование вспомогательных средств (трость)
6,5	Для преодоления 20 м без отдыха необходимо постоянное двустороннее использование вспомогательных средств (трость, костыль)
7	Не способен пройти более 5 м даже при использовании вспомогательных средств, передвигается преимущественно в инвалидном кресле; управляет стандартным инвалидным креслом самостоятельно, передвигается один; может находиться в инвалидном кресле на протяжении 12 часов в сутки
7,5	Не способен сделать больше нескольких шагов; передвигается на инвалидном кресле; для передвижения в инвалидном кресле может требоваться помощь; не способен пользоваться стандартным инвалидным креслом в течение целого дня; может требоваться моторизированное инвалидное кресло
8	В основном прикован к постели или инвалидному креслу либо перемещается в инвалидном кресле; может самостоятельно проводить большую часть дня вне постели; многие функции самообслуживания сохранены; обычно эффективно использует руки
8,5	В основном прикован к постели большую часть дня; достаточно эффективно использует руки, некоторые функции самообслуживания сохранены
9	Полностью прикован к постели; может общаться и принимать пищу
9,5	Абсолютно беспомощен и прикован к постели; неспособен эффективно общаться или принимать пищу/глотать
10	Смерть в результате РС

Первая шкала, оценивающая физическую инвалидность, — Шкала статуса инвалидности (DSS — Disability Status scale), была предложена J.F. Kurtzke в 1954 году для изучения эффекта терапии изониазидом при лечении РС. В 1955 году J.F. Kurtzke предложил использовать DSS в качестве шкалы инвалидности в случаях РС [92]. Исходная шкала состояла из восьми функциональных групп (позднее этот термин был заменен на ФС): пирамидной, мозжечковой, стволовой,

сенсорной, функций органов малого таза, зрительной, церебральной (или психической) и другой.

Для каждой ФС: «0» — нормальные результаты неврологического обследования; «5» (худший балл) — неврологическое повреждение. Только категория «Другое» не оценивается численно: «0» указывает на отсутствие, а «1» на наличие конкретной проблемы. В 1965 году наихудшая оценка «5» была заменена на «6». Оценка в баллах от 1,0 до 4,5 соответствует степени выраженности функциональных нарушений у пациентов с РС с полным сохранением мобильности, от 5,0 до 9,5 — при нарушении мобильности [44].

1.4. Постановка диагноза РС

Ошибочная диагностика РС остается проблемой современной клинической практики. Критерии Макдональда для диагностики РС, впервые представленные в 2001 году и претерпевшие изменения в 2005, 2010 и 2017 годах, продолжают развиваться [34]. Данные критерии представляют собой набор клинических, радиологических и лабораторных данных, используемых для постановки диагноза РС. В настоящее время используется алгоритм, разработанный в 2017 году (табл. 2). Данный алгоритм способствует более раннему выявлению диагностических критериев РС [54].

Хотя критерии Макдональда 2017 года частично сняли вопросы, связанные с ошибочным диагнозом РС, и включают конкретные рекомендации по его профилактике, в отличие от предыдущих критериев, интерпретация клинических и радиологических оценок, от которых зависят эти критерии, допускает неверную постановку диагноза, кроме того, при атипичных клинических проявлениях они не могут быть однозначно интерпретированы и применимы.

Таблица 2 — Критерии Макдональда, 2017 год

Число обострений	Число «симптомных» очагов	Дополнительные данные, необходимые для установления диагноза РС
2 и более	2 и более	Не требуются
2 и более	1 очаг в настоящее время и наличие в анамнезе второго очага другой локализации, подтвержденного документально	Не требуются
2 и более	1	Диссеминация в пространстве (новое обострение с другой локализацией очага или диссеминация в пространстве по данным МРТ)
1	2 и более	Диссеминация во времени (новое обострение или данные МРТ или наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ)
1	1	Диссеминация в пространстве и диссеминация во времени

1.5. Патогенетические механизмы развития РС

Патогенез РС представляет собой комбинацию иммунопатологических реакций и нейродегенеративных изменений в ткани мозга, которые развиваются параллельно (как вследствие, так и независимо). Установлено, что развитие РС как аутоиммунного расстройства связано с нарушением механизмов супрессии, которые обеспечивают толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам [70]. Существует две гипотезы инициации аутоиммунного механизма: модель «снаружи внутрь» и модель «изнутри наружу» [171]. Согласно концепции «изнутри наружу», первичная цитодегенерация (вероятно, сосредоточенная на комплексе олигодендроцит-миелин) является начальным событием и, высвобождая высокоантигенные компоненты, вторично стимулирует аутоиммунный и воспалительный ответ у предрасположенного человека, возможно, дополнительно стимулируя нейродегенерацию [171]. Классической считается модель «снаружи

внутри». Первое звено патогенеза реализуется через активацию анергичных Т-хелперов (Th) на периферии (вне ЦНС), являющихся аутореактивными по отношению к антигену миелина. Происходит взаимодействие Т-клеток и антигена миелина, который связан с молекулами МНС II класса на антигенпрезентирующих клетках, включающих макрофаги, в том числе клетки микроглии, дендритные клетки и др. Происходит пролиферация Т-клеток и их дифференциация преимущественно в Т-хелперы типа 1 (CD4⁺), продуцирующие провоспалительные цитокины, что приводит к активации других иммунокомпетентных клеток [7].

Следующий этап представлен миграцией Т-хелперов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В ЦНС антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и микроглия, эндотелий сосудов мозга) реактивируют Т-клетки. Увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-17, IL-21, IL-22, IFN- γ), развивается воспалительная реакция. Проницаемость ГЭБ возрастает. Происходит нарушение В-клеточной толерантности с нарастанием титров аутоантител к структурам миелина и олигодендроглии. Изменение гуморального иммунитета приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, эйкозаноидов, которые уже были активированы Т-клетками, макрофагами и микроглией, также усиливается активность системы комплемента. В результате каскада реакций развивается демиелинизация, уже на ранних стадиях патологического процесса повреждаются нервные волокна, что сопровождается гибелью олигодендроглиоцитов и формированием бляшек.

В последние годы получены данные о значении недавно описанной независимой линии (аутоантиген-специфичных) Т-клеток, продуцирующей воспалительные цитокины IL-17 – Th17 [141], которые могут эффективно преодолевать ГЭБ альтернативными путями от клеток Th1, способствовать его разрушению и индуцировать активацию других воспалительных клеток в ЦНС [146]. Предполагается, что взаимоотношение количества Th17- и регуляторных клеток может определять, перейдет ли воспаление в ЦНС в хроническую стадию. IL-17 индуцирует продукцию других цитокинов (например, ФНО α) и хемокинов различными типами клеток, координирует рекрутмент миелоидных клеток в место

воспаления, усиливает созревание дендритных клеток, что подчеркивает критическую роль IL-17 в воспалительном ответе. При РС показано, что количество Th17-клеток в периферической крови в 7 раз выше при активном РС по сравнению с неактивным течением или группой контроля [99].

До настоящего момента процессы изменения иммунной толерантности к аутоантигенам при РС остаются неизвестными. Изменения в процессе элиминации аутореактивных лимфоцитов могут быть вызваны подавлением апоптоза этих клеток, что способствует развитию постоянно прогрессирующего иммунопатологического процесса. Микроглия и макрофаги при РС обнаруживаются в увеличенном объеме в местах активной демиелинизации и нейродегенерации. Используя недавно определенные маркеры клеточной поверхности, стало возможным отличить инфильтрирующие макрофаги от резидентной микроглии [79]. Эти маркеры также показали, что активация микроглии более выражена в нормально выглядящем белом веществе пациентов с РС по сравнению с контрольной группой и увеличивается с продолжительностью заболевания. Кроме того, по данным маркера P2RY12, при РС происходит утрата гомеостатического фенотипа микроглии, который вновь появляется в неактивных поражениях [95]. Повреждающее действие активированных макрофагов и микроглии индуцировано повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, различных липаз и протеаз. Также важным патохимическим механизмом демиелинизации являются повышенные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [65]. Изменения в молекулярной структуре миелина, вызванные ПОЛ, влияют на его проницаемость для протеолитических ферментов и липаз, выделяемых макрофагами и микроглией. Модификация текучести и асимметрии биослоя ведет к изменению конформационной активности белков миелина, делая их более уязвимыми для протеаз [82]. Образование олигомеров белков миелина из-за вторичных продуктов ПОЛ приводит к модификации функциональных свойств белков, снижению их катионного заряда и нарушению липидно-белковых взаимодействий. Некоторые исследователи связывают развитие окислительного стресса и эксайтотоксичности с

дегенеративным компонентом РС, а не с воспалением [120]. Митохондриальная дисфункция и энергетический дефицит играют ключевую роль в прогрессировании РС, вызывая диффузное поражение серого и белого вещества, а также аксональную дегенерацию [100]. Степень потери аксонов при хронических поражениях подтверждает, что, помимо медиаторов воспаления, другие механизмы способствуют продолжающейся потере аксонов, наблюдаемой на более поздних стадиях РС [106]. Одним из наиболее вероятных кандидатов в качестве первичного токсического медиатора острого аксонального повреждения является оксид азота (NO). NO обнаруживается в больших количествах при острых поражениях РС, и было показано, что электрически активные аксоны дегенерируют в присутствии NO [61]. Предполагается, что митохондрии стремятся обеспечить необходимую энергию для адаптивных механизмов, предназначенных для поддержания проводимости внутри хронически демиелинизированного аксона, но при этом создают среду, которая становится патологической для выживания аксона, что приводит к хроническому «аксональному выгоранию». Тот факт, что митохондрии могут играть роль в патологии РС, подтверждается наблюдениями за окислительным повреждением митохондриальной ДНК в бляшках хронического РС [28]. Вполне вероятно, что на хронических стадиях заболевания при отсутствии воспаления митохондрии могут производить избыточное количество активных форм кислорода, вызывая окислительное повреждение и в конечном итоге приводя к снижению энергетического метаболизма и последующей дегенерации аксонов.

1.6. Механизмы развития офтальмологической патологии при РС

Нарушения зрительной системы являются одним из основных проявлений РС и оказывают большое влияние на качество жизни пациентов. Зрительный путь анатомически четко определен, функционально дискретен, с хорошо проверенными показателями, которые являются надежными и поддаются количественной оценке. По этим причинам он давно используется в качестве модели для понимания патологических процессов (например, воспаления,

демиелинизации и нейродегенерации), которые лежат в основе неврологической дисфункции. Офтальмологические проявления характерны как для острой, так и для хронической фазы РС. Оптический неврит (ОН) — одно из наиболее частых острых проявлений, встречающееся в дебюте РС в 19–26% случаев и в течение заболевания в 50–75% случаев [156]. Глазодвигательные нарушения в виде центральных глазомоторных параличей, преимущественно двусторонней межъядерной офтальмоплегии, отмечаются у 30–50% больных. Одним из наиболее распространенных преимущественно стойких глазодвигательных нарушений являются нистагм и аномальные саккады [90].

1.6.1. Расстройства афферентного зрительного пути

Оптический неврит. Активация Т-клеток с образованием аутоантител к основному белку миелина приводит к локальному изменению проницаемости ГЭБ, происходит миграция Т-клеток через ГЭБ в зрительный нерв, а оттуда в сетчатку по аксонам зрительного нерва через слой нервных волокон сетчатки к комплексу ганглиозных клеток сетчатки, что приводит к развитию аутоиммунного воспалительного процесса в зрительном нерве и, ретроградно, в сетчатке на уровне ГКС. Развивающаяся демиелинизация зрительного нерва блокирует или замедляет проведение аксональной передачи. Это приводит к различной степени выраженности функциональных нарушений [37]. У пациентов с острым ОН диагностируются перивенозные демиелинизирующие бляшки зрительного нерва гистологически аналогичные перивентрикулярным бляшкам, обнаруживаемым в других частях мозга. Эти бляшки характеризуются периваскулярной инфильтрацией Т- и В-клетками, отеком миелиновых нервных оболочек и последующей деградацией миелина. В случае ОН аксоны зрительного нерва обычно сохраняются, что приводит к клиническому восстановлению. Более продвинутое поражение белого вещества ЦНС часто включает дегенерацию аксонов, что приводит к физической или умственной инвалидизации. При гистопатологическом анализе макрофаги поглощают деградировавшие продукты

миелина, а глиальные клетки пролиферируют, вызывая постоянную блокаду проведения без клинического выздоровления.

Атрофия зрительного нерва. Даже при отсутствии эпизодов острого ОН демиелинизация, вызванная РС, сопровождается прогрессирующей атрофией зрительного нерва, как первичной, так и вторичной по отношению к трансинаптической дегенерации, что продемонстрировано с помощью офтальмоскопии, МРТ и ОКТ [11; 162].

Демиелинизация хиазмы, зрительных трактов, зрительной лучистости и высших корковых центров. При РС может происходить демиелинизация в зрительных путях за пределами ЗН. Демиелинизация зрительного перекреста приводит к классической битемпоральной гемианопсии или к соединительной скотоме: потеря центрального поля в одном глазу и потеря височного сектора поля зрения в парном глазу. Демиелинизация, затрагивающая зрительный тракт или зрительную лучистость (ЗЛ), может приводить к различной степени гомонимной гемианопсии. Поражение зрительного тракта обычно приводит к несоответствующей гемианопсии и выраженному афферентному зрачковому дефекту с большей потерей полей зрения. Вовлечение ЗЛ может привести к полной или неполной потере гемианопического поля. Степень восстановления поля зрения после демиелинизации постхиазмального зрительного пути систематически не изучалась. Восстановление может быть не таким благоприятным, как при ОН [90]. Сочетание повреждений афферентных путей, зрительной коры и ее связей может привести к возникновению зрительно-перцептивных нарушений, включающих утрату способности распознавать формы и лексико-семантической обработки. Реже встречается появление полиопии (видение нескольких предметов без признаков бинокулярной диплопии) и зрительных галлюцинаций [162].

1.6.2. Нарушения глазодвигательной системы

При РС наблюдаются повреждения центров движения глаз в стволе мозга [149].

Диплопия. Возникает у 19,1–38,6% пациентов на определенном этапе течения заболевания [162]. При РС поражаются только внутриосевые структуры, из-за чего

редко наблюдаются изолированные параличи III, IV и VI нервов, хотя они могут возникать вследствие фасцикулярного и ядерного поражения.

Межядерная офтальмоплегия (МОП). Одно из наиболее частых нарушений движения глаз при РС, что связано с поражением медиального продольного пучка, несущего интернейроны от отводящего ядра к медиальному субъядру прямой мышцы контрлатерального глазодвигательного ядра, чаще двустороннее и характеризующееся ограничением или замедлением движения приводящего глаза относительно отводящего глаза во время сопряженных горизонтальных движений глаз. Межядерная офтальмоплегия обычно протекает бессимптомно, но может вызывать зрительную дезориентацию, преходящую осциллопсию, диплопию, утомляемость при чтении и потерю стереопсиса [149].

Нистагм. Наблюдается в 15–48% случаев РС [161] и представляет собой толчковый нистагм с медленным смещением в одном направлении и возвращающейся саккадой в другом направлении, происходит из-за поражения нейронных интеграторов и их связей в стволе мозга. Нистагм может быть горизонтальным, вертикальным (приподнятым или нижним) или ротационным.

1.7. Функциональные нарушения при рассеянном склерозе

Основными функциональными нарушениями при РС являются изменения, выявляемые при визометрии [101], определении зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП) [108], периметрии [166] и контрастной чувствительности (КЧ) [130]. Зрительные функции при РС переменны, особенно в разных фазах заболевания [140]. В исследовании L.J. Balk et al. с пятилетним наблюдением пациентов с РРС не было выявлено статистически значимых различий в остроте зрения (ОЗ) и значимых корреляций между снижением СНВС и ОЗ [132]. Демиелинизирующие повреждения передних зрительных путей при РС проявляются в задержке латентности ЗВП [56]. Наличие ОН влияет на результаты ЗВП у пациентов с РС, что продемонстрировано в работе K. Soelber et al., которые выявили удлиненные показатели латентности в 81,3% на момент включения в

исследование и в 71,7% через 6 месяцев после острого ОН [118]. F.C. Oertel et al. исследовали ЗВП у пациентов с ОН в анамнезе (РС + ОН) и без него (РС – ОН). В группе РС + ОН латентность P100 (лP100) была замедлена до $122,5 \pm 16,5$ мс, а в группе РС – ОН — до $115,6 \pm 14,0$ мс, при этом объем нейроаксонального повреждения, выраженный в перипапиллярном СНВС (RNFL) и комплексе ГКС с внутренним плексиформным слоем (GCL+IPL), был связан с лP100 как для РС + ОН ($B = -0,5$, $p = 0,004$ и $B = -0,004$, $p = 0,001$ соответственно), так и для РС – ОН ($B = -0,35$, $p < 0,001$ и $B = -0,004$, $p < 0,001$ соответственно) [167].

Снижение КЧ является одним из важных функциональных нарушений при РС [49]. Использование теста Пелли–Робсона для определения КЧ продемонстрировано A. Soler García et al., где были получены монокулярные и бинокулярные значения КЧ, составившие $1,61 \pm 0,29$ и $1,83 \pm 0,19$ соответственно (в контрольной группе — $1,82 \pm 0,10$ и $1,93 \pm 0,43$), авторами отмечено, что эти различия были статистически значимы при монокулярном ($p = 0,001$), но не бинокулярном ($p = 0,089$) анализе [130]. В исследовании J.G. Vieira-Gutemberg et al., изучавших пространственную контрастную чувствительность (ПКЧ) у пациентов с РРС, выявлены различия для синусоидальных решеток на пространственных частотах 0,5, 1,25 и 2,5 цикл/градус (ц/гр) ($P < 0,002$) и для стимулов с угловой частотой 4, 24 и 48 циклов/360° ($P < 0,05$) [49], что подтвердило влияние РС и на высокие, и на низкие уровни частот КЧ.

Описаны дефекты полей зрения, выявленные при проведении статической автоматизированной периметрии (САП) у пациентов с РС без ОН в анамнезе [150]. Исследование S. Ortiz-Perez et al. выявило снижение среднего отклонения поля зрения (mean deviation, MD) в глазах без ОН, которое составило $-2,75$ (SD 2,04), и было статистически связано с EDSS ($p = 0,001$), а также маркерами нейроаксонального повреждения головного мозга (нормированный объем паренхимы головного мозга, $p = 0,003$; нормированный объем серого вещества, $p = 0,05$; нагрузка поражения, $p < 0,001$) и параметрами сетчатки (для RNFL $p = 0,035$; для GCL+IPL $p = 0,026$) [166]. Авторы обнаружили, что 43,1% пациентов имели нормальную картину периметрии, у 23,5% наблюдались очаговые дефекты,

у 21,9% наблюдались диффузные изменения, 11,5% имели смешанный рисунок периметрии. Оценив риск прогрессирования, авторы пришли к выводу, что повышению MD на 1 дБ соответствует прогрессирование EDSS на 47% и увеличение в 3 раза через 3 года наблюдения. D. Sisto et al., используя FDT-периметрию (Frequency Doubling Perimetry — периметрия с удвоенной пространственной частотой) показали повышение показателя MD до $-2,7-3,6$ дБ (50%) и PSD до $4,77-1,81$ в 22,7% случаев [144]. При стандартной ахроматической периметрии зарегистрированы повышение MD до $-2-2,88$ дБ (в 63,6%) и PSD до $1,17-2,26$ (в 18,1%). Все потери полей зрения были диффузными, о чем свидетельствует большая распространенность изменений MD как при FDP, так и при стандартной ахроматической периметрии. В этом же исследовании было проведено исследование ЗВП: удлиненная LP100 выявлена в 54,4% случаев, у 18,13% пациентов — двустороннее поражение, еще у 18,13% — одностороннее.

Изменения КЧ, показателей периметрии и ЗВП являются наиболее часто исследуемыми и значимыми методами оценки функций зрения при РС как с историей оптического неврита, так и без него [144].

1.8. Структурные нарушения зрительного нерва и сетчатки при рассеянном склерозе

В последние годы значительно возросло число исследований, демонстрирующих потенциальную возможность использования значений толщины нейроретинальных слоев, полученных с помощью ОКТ, для демонстрации диссеминации в пространстве и времени изменений нейрональных и немиелинизированных аксональных слоев сетчатки в диагностике рассеянного склероза [6; 18]. Нейроаксональное повреждение, вызванное РС, проявляется снижением толщины RNFL и GCL+IPL, и эта потеря нейроаксонов коррелирует с физической инвалидностью у пациентов с PPC [39; 135]. В ряде исследований показано снижение толщины RNFL и GCL+IPL у пациентов с РС как с ОН в анамнезе, так и без него [31; 135].

Предложено несколько различных механизмов снижения толщины ретинальных слоев. Одни авторы предполагают, что потеря толщины GCL+IPL и RNFL вызвана ретроградной дегенерацией после легкого субклинического ОН [31]. Другие — что истончение GCL+IPL может быть вызвано первичной дегенерацией нейронов из-за РС. Наиболее частым предположением является повреждение ЗЛ вследствие трансинаптической дегенерации [10]. Так, M. Puthenparampil et al. обнаружили обратную корреляцию между толщиной височного сектора RNFL и ипсилатеральным поражением белого вещества ЗЛ ($r = -0,7$, $p < 0,05$) у пациентов с РС с оптическим невритом в анамнезе [157], а также обратную корреляцию между носовым сектором RNFL и нагрузкой поражения белого вещества контрлатеральной ЗЛ ($r = -0,8$, $p < 0,01$ как для верхнего, так и для нижнего носового квадранта). В. Knier et al. у 312 пациентов с РРС выявили взаимосвязь между низкими объемами GCL+IPL и увеличением частоты интратекальных В-клеток и интратекальным синтезом IgG [25].

Предполагается возможность дифференциации подтипов РС при помощи анализа изменений GCL+IPL и RNFL. Так, в многоцентровом исследовании T. Oberwahrenbrock et al. обнаружена меньшая RNFL у пациентов с ВПРС по сравнению с РРС ($p = 0,007$) [133] и уменьшение макулярного объема (МО) независимо от подтипа РС ($P < 0,001$). МО был снижен в глазах с ВПРС и ППРС по сравнению с глазами с РРС (ВПРС: $P = 0,039$, ППРС: $P = 0,005$). Более выраженное истончение RNFL и снижение МО наблюдалось в глазах с предшествующим ОН.

F. Costello et al. обнаружили значительно меньшую толщину RNFL в глазах без ОН у пациентов с ВПРС, чем с РРС или КИС [57]. S. Saidha et al. показали снижение толщины GCL+IPL при РРС (71,6 мкм), ВПРС (66,4 мкм) и ППРС (74,1 мкм) по сравнению со здоровым контролем (81,8 мкм) ($p < 0,001$) [165]. Толщина GCL+IPL была наиболее уменьшена при ВПРС и, хотя значительно коррелировала с продолжительностью заболевания, после поправки на это толщина GCL+IPL оставалась значительно меньше при ВПРС, чем при РРС. Кроме того, толщина GCL+IPL больше, чем RNFL, коррелировала с EDSS и ПКЧ ($p < 0,05$). Учитывая высокие корреляции GCL+IPL с функциональными

изменениями, авторы предположили изменения GCL+IPL наиболее чувствительным биомаркером, особенно в отношении процессов нейродегенерации, чем изменения RNFL.

Большинство исследований регистрируют значимую обратную корреляцию между GCL+IPL и EDSS [14; 47]. E. Tátrai et al., помимо снижения центральной толщины сетчатки (ЦТС), RNFL и GCL+IPL в глазах без ОН ($p < 0,05$) и в глазах с ОН по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), выявили самую сильную корреляцию EDSS с толщиной GCL+IPL ($p = 0,007$, $r = 0,43$) [86]. В этом исследовании толщина RNFL была значительно уменьшена в глазах с РС без ОН по сравнению с группой контроля только в височном квадранте ($p = 0,001$), тогда как при наличии ОН в анамнезе была уменьшена во всех квадрантах ($p < 0,05$).

S.A. Trip et al. обнаружили снижение МО в глазах с перенесенным ОН в анамнезе на 11% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [137]. В исследовании J. Kucharczuk et al. выявлено, что РС вызывает снижение МО, которое является более значимым в глазах с ОН в анамнезе [91]. Напротив, J. Dorr et al. в крупном проспективном исследовании на 104 пациентах с РС оценивали связь толщины RNFL и МО, среднее значение которого составило $6,769 \text{ мм}^3$ ($SD 0,489 \text{ мм}^3$) с паренхиматозной фракцией головного мозга [24]. Авторы не выявили корреляций МО с RNFL, продолжительностью или тяжестью заболевания, подчеркнута связь только с наличием ОН ($p < 0,001$). Ряд исследований подтверждают снижение МО при РС как в глазах после ОН, так и при его отсутствии [20; 51; 170].

В некоторых исследованиях описано изменение толщины хориоидеи (ТХ), связанное с изменением сосудистой регуляции у пациентов с РС [66]. A. Masala et al. показали увеличение ТХ у пациентов с РС и более значимое при наличии ОН, которое сопровождалась снижением RNFL [43]. Напротив, E. Esen et al. не выявили существенной разницы ТХ при наличии ОН в анамнезе и констатировали отсутствие взаимосвязи с RNFL и EDSS [62], но выявили связь между уменьшением ТХ и большей продолжительностью заболевания ($r = -0,28$, $p = 0,019$). E. Garcia-Martin et al. при изучении перипапиллярной ТХ отметили ее

статистически значимое снижение во всех концентрических зонах вокруг ДЗН ($p < 0,0001$ по сравнению с контролем) [39].

Еще одним перспективным структурным параметром, который подвергается изменениям при РС, является решетчатая пластинка (*lamina cribrosa*, LC) [112]. S. Balci et al. оценивая толщину решетчатой пластинки (LCT) у 20 пациентов (20 глаз) с РРС, имеющих в анамнезе ОН и при его отсутствии, и 28 глаз здорового контроля показали значимое ее снижение ($p < 0,001$) при отсутствии существенной разницы между группами РС + ОН и РС – ОН ($p = 0,073$) [110]. M. Hamamci et al. оценивали не только толщину LC, но и глубину ее залегания (LCD), кроме того, авторы разделили исследуемые группы в зависимости от показателей ЗВП и не выявили статистически значимой разницы LCD среди групп ($P = 0,473$), но получили слабую корреляцию между LCT и нижним, назальным и височным RNFL.

Учитывая строение сетчатки, содержащей в своем составе клетки микроглии, некоторыми авторами перспективно рассматривается роль гиперрефлективных фокусов (ГРФ) в патогенезе РС [151]. В исследовании M.F. Schmidt et al. ГРФ были выявлены у 31 из 44 (70,5%) больных РС по сравнению с 1 из 53 (1,8%) здоровых лиц ($p < 0,0001$). Среднее количество ГРФ во внешнем ядерном слое (ВЯС) составило 1 (диапазон 0–13) у пациентов и 0 (диапазон 0–2) у здоровых субъектов ($p < 0,0001$). Всего 66,2% всех ГРФ располагались в пределах 6 мм от центра макулы. Авторами не обнаружено значимой связи между наличием ГРФ и толщиной RNFL или GCL+IPL [77]. M. Pengo et al. показали увеличение количества ГРФ в ВЯС у пациентов с РРС по сравнению с контрольной группой ($19,55 \pm 5,65$ против $13,84 \pm 2,57$, $p < 0,001$) и ассоциации с объемом ВЯС ($\beta: 1,21$, $p < 0,001$). Кроме того, объем поражения серого вещества статистически значимо коррелировал с количеством ГРФ в ВЯС ($p = 0,008$) [134]. E. Pilotto et al. обнаружили ГРФ на уровне наружного ядерного слоя (НЯС) при активной стадии РРС до терапии противовоспалительными или иммуносупрессивными препаратами [78]. В связи с чем авторы предположили, что активация микроглии в сетчатке аналогична активации микроглии в нормальной на вид ткани головного мозга и заслуживает изучения в качестве возможного прогностического маркера при РС. Интересно, что

у пациентов с РС, включенных в это исследование, толщина и объем ретинальных слоев и RNFL не отличались от таковых у пациентов здорового контроля. Авторы предположили, что полученные результаты могут свидетельствовать об активации микроглии на ранних стадиях РС как предиктора нейродегенеративного процесса в сетчатке. M. Puthenparampil et al. показали связь количества ГРФ в слое ганглиозных клеток с IL-1Ra, IL-9, IL-15, IFN- γ и G-CSF и с глобальной толщиной коры, чем подтвердили гипотезу об их микроглиальном происхождении и необходимости их оценке как маркеров активированной микроглии [76].

1.9. Нарушения кровообращения зрительного нерва и сетчатки при рассеянном склерозе

Ретинальная сосудистая сеть и сосудистая система головного мозга анатомически и физиологически сходны [41]. Было показано, что местная недостаточность снабжения кислородом приводит к гипоксическому повреждению, приводящему к нейродегенерации и демиелинизации нервных волокон с известными клиническими последствиями в виде нейровоспаления, которое само по себе может также вызвать гипоксию [172]. Последние технологии визуализации сетчатки позволяют неинвазивно определять насыщение кислородом сосудов сетчатки [138], а также проводить количественную оценку перфузии [27] и плотности микрососудов [22]. В настоящее время набирает популярность исследование роли сосудистых нарушений в возникновении и прогрессировании РС. Эти нарушения могут быть следствием дисфункции эндотелиальных клеток головного мозга и приводить к гипоперфузии и гипоксии тканей ЦНС при РС [15]. Была продемонстрирована аномальная микроциркуляция сетчатки у пациентов с РС [84]. В. Cordon et al. показали снижение сосудистой плотности (VD) в поверхностном капиллярном сплетении (ПКС) у пациентов с РС в верхнем ($p = 0,005$), назальном ($p = 0,029$) и нижнем ($p = 0,040$) секторах в парафовеальной области по сравнению со здоровыми субъектами [21]. Авторы в своей работе не отметили значимых изменений микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов с

ОН в анамнезе. В исследовании Н. Yilmaz et al., наоборот, выявлено снижение сосудистой плотности макулярных и перипапиллярных сосудов у пациентов с ОН в анамнезе [173]. Аналогичные результаты получены N. Feucht et al., которые выявили у пациентов с клинически изолированным синдромом и РС, имеющих в анамнезе ОН, снижение VD ПКС и глубокого капиллярного сплетения (ГлКС) и продемонстрировали более высокую плотность хориокапиллярных сосудов, связанную с продолжающейся активностью воспалительного процесса при ОН в течение 24 месяцев до исследования ОКТА [115]. Н. Yilmaz et al. не обнаружили существенных различий площади, периметра и индекса циркуляции (F) фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) ($P = 0,762, 0,673, 0,710$), однако площадь и периметр ФАЗ обратно коррелировали с VD внутренних макулярных колец ПКС и ГлКС ($P < 0,05$), и не было обнаружено связи площади ФАЗ с показателем EDSS или МКОЗ ($P = 0,909$ и $P = 0,152$ соответственно). Также авторы оценили латентность ЗВП, которая обратно коррелировала с толщиной RNFL, GCL+IPL, VD ПКС и ГлКС ($P < 0,001$). В метаобзоре S. Mohammadi et al. был произведен анализ публикаций по результатам оценки измерений микроциркуляторного русла сетчатки у пациентов с РС с ОН и без последнего в анамнезе [116]. Авторы выявили у больных РС значительное снижение плотности сосудов ПКС во всех оцениваемых зонах (макулярная и перипапиллярная области) по сравнению со здоровыми субъектами ($P < 0,0001$). Анализ микроциркуляции перипапиллярной области у пациентов с ОН продемонстрировал значительно сниженную среднюю VD по сравнению с глазами без ОН во всех секторах, кроме нижнего ($P < 0,05$). Кроме того, было выявлено вне зависимости от наличия ОН снижение F ДЗН по сравнению с группами контроля ($P < 0,0001$). X. Wang et al. аналогично продемонстрировали снижение F у пациентов с РС и ОН в анамнезе на 12,5% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,004$) [117]. R.I. Spain et al. также показали снижение F ДЗН у пациентов с РС независимо от наличия ОН ($p = 0,031$ и $p = 0,001$ соответственно), GCL+IPL ($p = 0,245$ и $p < 0,001$ соответственно) и RNFL ($p = 0,003$ и $p = 0,024$ соответственно) [113]. Авторы не выявили статистически значимых корреляций между F ДЗН и структурными показателями, хотя была отмечена значимая корреляция в группах РС как с ОН ($\rho = 0,788, p < 0,001$), так и без него ($\rho = 0,719, p < 0,001$).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения и Областного центра рассеянного склероза Государственной Новосибирской областной клинической больницы в период с марта 2022 года по декабрь 2023 года и проведено в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом организации (протокол № 1 от 14.03.2022). В исследование включено 227 пациентов (318 глаз): 180 пациентов (254 глаза) с ремиттирующим РС (РРС, характеризующимся чередованием обострений воспалительного характера с периодами ремиссии), которые разделены на три основные группы: 1-я — 52 пациента (74 глаза) с РРС длительностью до 1 года, 2-я — 66 пациентов (94 глаза) с РРС от 1 года до 10 лет; 3-я — 62 пациента (86 глаз) с РРС более 10 лет; в 4-ю группу включено 47 пациентов (64 глаза) с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС, развивающимся в исходе РРС, с превалированием в патогенезе нейродегенеративных процессов). Группы сравнения выбраны с учетом течения и длительности заболевания.

В группах выделены подгруппы в зависимости от отсутствия (а) и наличия (b) ОН в анамнезе (табл. 3): группа 1a — 22 пациента (44 глаза); группа 1b — 30 пациентов (30 глаз); группа 2a — 28 пациентов (56 глаз); группа 2b — 38 пациентов (38 глаз); группа 3a — 25 пациентов (49 глаз); группа 3b — 37 пациентов (37 глаз); группа 4a — 17 пациентов (34 глаза); группа 4b — 30 пациентов (30 глаз).

Критерии включения в исследование: наличие РС ремиттирующего или вторично-прогрессирующего течения, наличие постоянной базисной лекарственной терапии. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и степени функциональных нарушений, оцениваемой посредством использования Расширенной шкалы статуса инвалидизации EDSS с общепринятой градацией

оценки от 0 до 10 баллов, и не имели установленной группы инвалидности (EDSS до 5 баллов).

Таблица 3 — Распределение пациентов по группам

Группа	Количество пациентов (глаз)	Анамнез оптического неврита (ОН)
1-я	52 (74)	
1a	22 (44)	отсутствие
1b	30 (30)	наличие
2-я	66 (94)	
2a	28 (56)	отсутствие
2b	38 (38)	наличие
3-я	62 (86)	
3a	25 (49)	отсутствие
3b	37 (37)	наличие
4-я	47 (64)	
4a	17 (34)	отсутствие
4b	30 (30)	наличие
ВСЕГО	227 (318)	

Критерии исключения: нарушение прозрачности оптических сред, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) $< 0,01$, сферэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, наличие глазных заболеваний любой этиологии, включая глаукому, патологию витреомакулярного интерфейса, неспособность получения адекватного качества ОКТ-изображения (оценка качества сканирования $< 6/10$ или наличие значимого артефакта), наличие других неврологических заболеваний и инвалидности согласно шкале EDSS.

Диагноз РС был установлен неврологами Областного центра рассеянного склероза в соответствии с критериями Макдональда пересмотра 2017 года и общепринятой классификацией (табл. 4), степень инвалидизации определялась согласно шкале EDSS [52].

Все пациенты получали постоянную базисную терапию иммуномодуляторами, относящимися к первой линии ПИТРС (препараты, изменяющее течение рассеянного склероза): интерфероны- β (интерферон бета-1b; интерферон бета-1a), глатирамера ацетат (ГА) и терифлуномид (табл. 5, рис. 1).

Таблица 4 — Классификация РС (F.D. Lublin et al., 2013)

Группа	Течение	Длительность
1	Ремиттирующее	Менее 1 года
2	Ремиттирующее	От 1 года до 10 лет
3	Ремиттирующее	Более 10 лет
4	Вторично-прогрессирующее	Любая

Таблица 5 — Структура базисной терапии в группах исследования

МНН	Торговое название	Способ применения	Группа	№ пациентов
Интерферон β -1b	Инфибета	0,25 мг через день подкожно	1	38 (73,1%);
			2	29 (43,9%);
			3	28 (45,2%);
			4	33 (70,2%)
	Бетаферон	0,25 мг через день подкожно	1	2 (3,8%);
			2	13 (19,7%)
Интерферон β -1a	Авонекс	22–44 мкг 3 раз/нед подкожно	1	3 (5,8%)
	Ребиф	22–44 мкг 3 раз/нед подкожно	1	2 (3,8%)
	Генфаксон	22–44 мкг 3 раз/нед подкожно	1	2 (3,8%)
	Синновекс	30 мкг 1 раз/нед подкожно	1	5 (9,7%)
Глатирамера ацетат	Глатирамера ацетат	20 мг 1 раз/сут подкожно	2	24 (36,4%);
			3	34 (54,8%);
			4	12 (25,5%)
Терифлуномид	Терифлуномид	14 мг 1 таб/сут внутрь	4	2 (4,3%)

Пациенты 1-й группы получали лечение препаратами интерферона (52 чел., 100%). Во 2-й группе 42 пациента (63,6%) получали препараты интерферона, 24 (36,4%) — ГА. В 3-й группе препараты интерферона получали 28 пациентов (45,2%), 34 (54,8%) — ГА. В 4-й группе 33 человека (70,2%) получали препараты интерферона, 12 (25,5%) — ГА, 2 (4,3%) — терифлуномид.

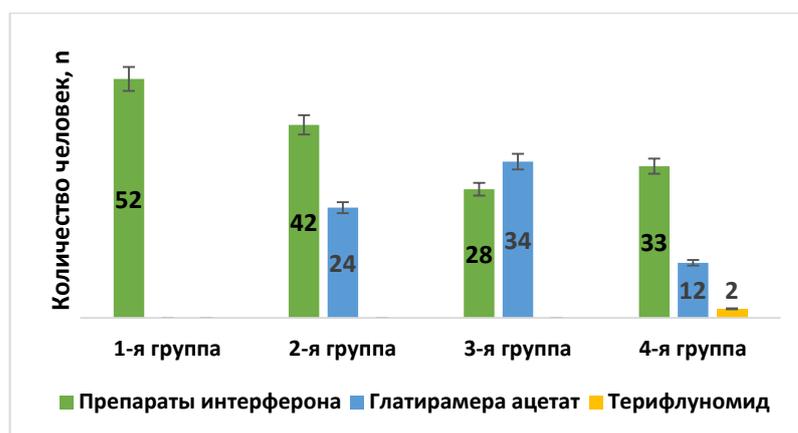


Рисунок 1 — Распределение базисной терапии в группах исследования

Исходные клинико-демографические данные представлены в табл. 6. Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали среднему трудоспособному возрасту (от $32,83 \pm 6,91$ лет в группе 1b с минимальной длительностью РС до $45,22 \pm 8,18$ лет в группе 3b со стажем более 10 лет и $53,76 \pm 10,09$ лет в группе 4a с ВПРС) (рис. 2). Распределение по гендерному признаку представлено на рис. 3, во всех группах исследования преобладали женщины, общее их количество составило 216 (69,8%), мужчин — 96 (30,2%). Учитывался временной период после ОН до момента обследования. Самый недавний эпизод ОН ($0,75 \pm 0,26$ лет) выявлен в 1-й группе, учитывая короткий стаж заболевания. Самый длительный зафиксирован в группах с наибольшей длительностью РС (3-я группа — $4,84 \pm 2,01$ лет, 4-я группа — $4,01 \pm 1,94$ лет), что является косвенным подтверждением эффективности применяемой терапии.

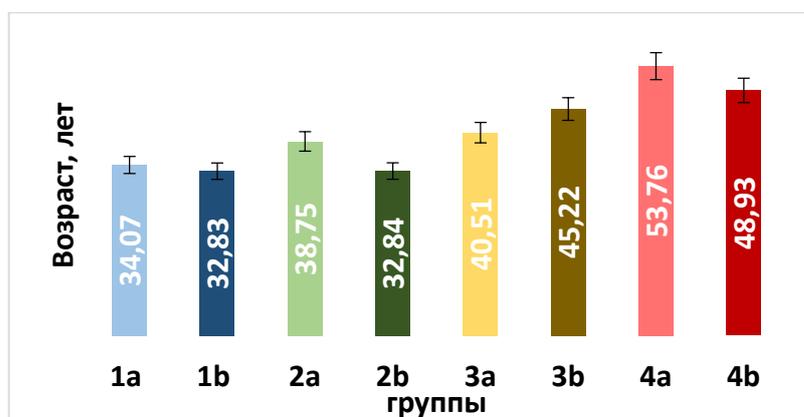


Рисунок 2 — Распределение пациентов по возрасту в группах исследования

Таблица 6 — Исходные клинико-демографические характеристики пациентов в группах исследования (M±s)

Характеристики	Группы (количество глаз)											
	1 (74)	1a (44)	1b (30)	2 (94)	2a (56)	2b (38)	3 (86)	3a (49)	3b (37)	4 (64)	4a (34)	4b (30)
Возраст, годы	33,57 ±8,0	34,07 ±8,76	32,83 ±6,91	36,36 ±9,49	38,75 ±8,46	32,84 ±9,93	42,53 ±9,25	40,51 ±9,57	45,22 ±8,18	51,5 ±8,5	53,76 ±10,09	48,93 ±5,3
Мужчины	24	19	5	31	20	11	25	14	11	16	9	7
Женщины	50	25	25	63	36	27	61	35	26	48	25	23
Длительность РС, годы	0,84 ±12,74	0,64 ±0,94	1,14 ±1,18	5,35 ±1,92	5,79 ±1,89	4,71 ±1,81	15,15 ±6,13	14,51 ±4,99	16,0 ±7,36	13,98 ±9,37	15,52 ±10,95	12,24 ±6,94
EDSS, баллы	1,44 ±1,17	1,39 ±1,08	1,52 ±1,30	2,02 ±1	1,96 ±1,02	2,11 ±0,98	2,59 ±1,24	2,44 ±1,13	2,8 ±1,18	4,31 ±1,47	4,22 ±1,42	4,42 ±1,54
Период после ОН, годы	–	–	0,75 ±0,26	–	–	2,3 ±1,74	–	–	4,84 ±2,01	–	–	4,01 ±1,94
Соотношение n пациентов в подгруппах a/b, %	–	59,5	40,5	–	59,6	40,4	–	57,0	43,0	–	55,2	44,8

Примечание: $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы).

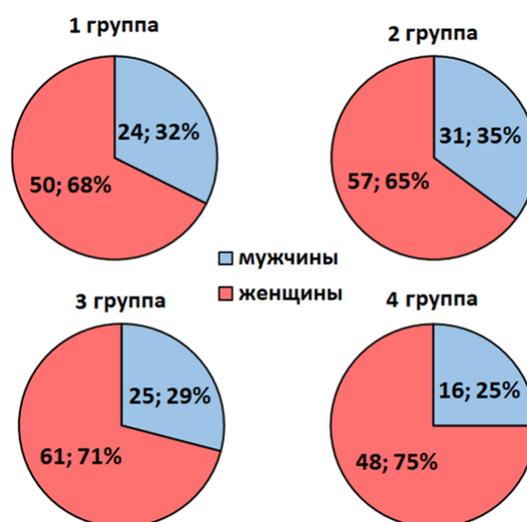


Рисунок 3 — Распределение пациентов по гендерному признаку в группах исследования

При анализе степени выраженности функциональных нарушений согласно EDSS получены значимые различия в зависимости от длительности и типа течения РС. Обращает на себя внимание наибольшее значение в группах с большой длительностью заболевания и максимальным выражением при вторично-прогрессирующем течении ($4,22 \pm 1,42$ и $4,42 \pm 1,54$ в группах 4а и 4б соответственно). Следует отметить статистически достоверное различие при внутригрупповом анализе между значениями EDSS у пациентов с ОН в анамнезе: в 1-й группе — 0,13 балла (8,55%), во 2-й группе — 0,15 балла (7,11%), в 3-й группе — 0,36 баллов (12,86%), в 4-й группе — 0,2 балла (4,52%) (рис. 4).

В соответствии с поставленными целями и задачами для определения прогностического значения влияния ряда демографических и клинических факторов на особенности функциональных, структурных и микроваскулярных изменений разработан дизайн исследования, представленный на рис. 5.

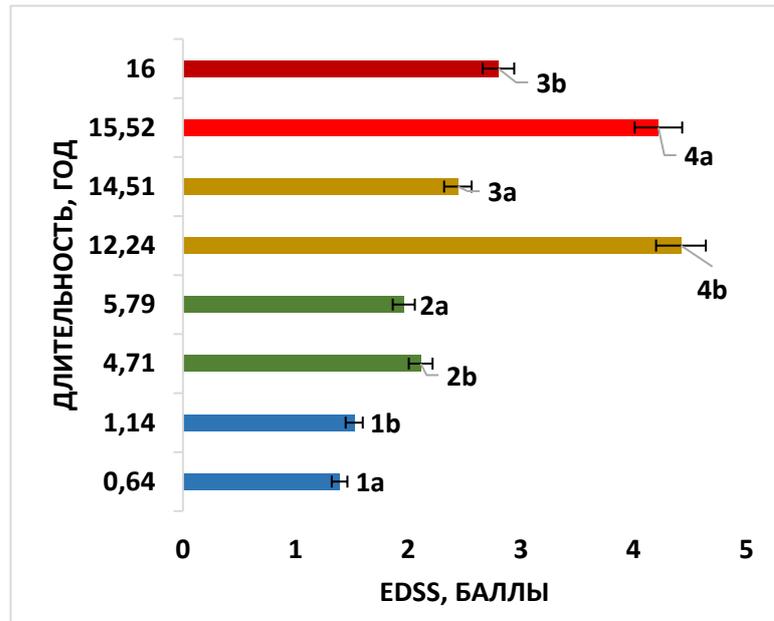


Рисунок 4 — Распределение пациентов по EDSS в зависимости от длительности заболевания в группах исследования

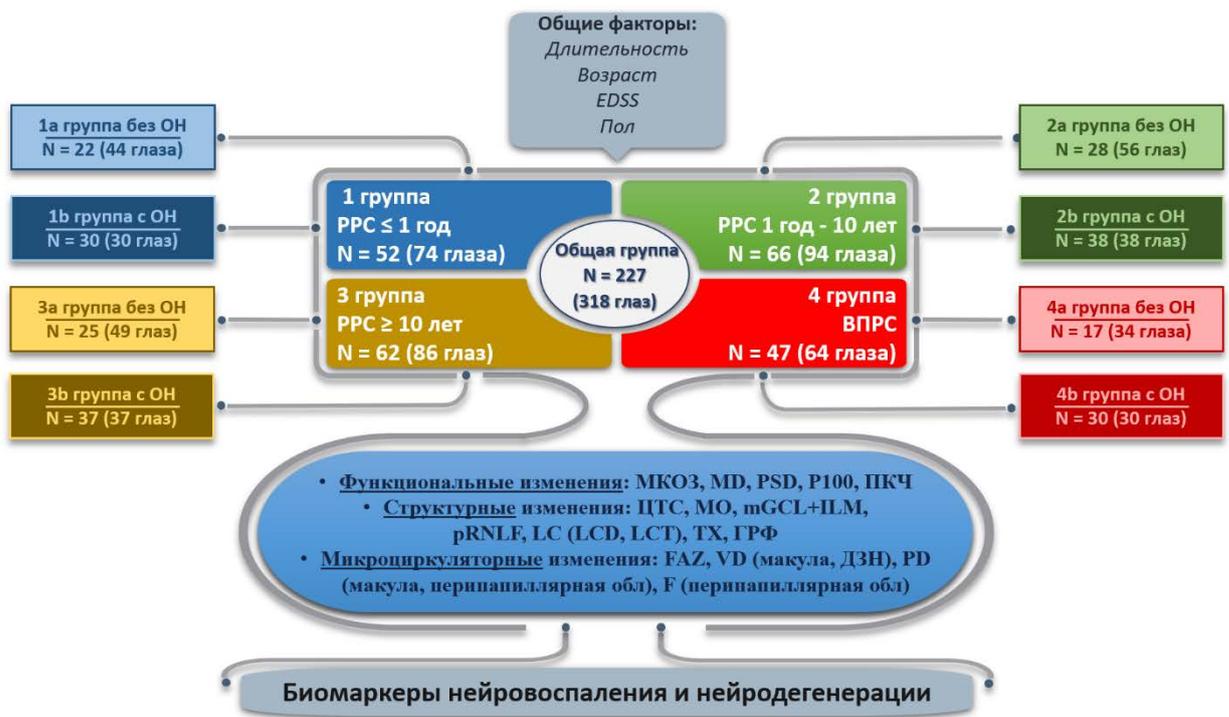


Рисунок 5 — Дизайн исследования

2.2. Офтальмологическое обследование

Всем пациентам был выполнен полный комплекс стандартных и специальных офтальмологических обследований, необходимый для установления диагноза и контроля динамики диагностированных изменений. Сбор анамнеза проводили по общепринятым схемам с детальным уточнением даты, характера снижения зрения, включая анализ амбулаторных карт. Острота зрения определялась по стандартной методике для каждого глаза вдаль без коррекции и с максимально возможной коррекцией аметропии, используя пробную оправу и набор линз на автоматическом проекторе офтальмологических знаков АСР-700 UNICOS (Южная Корея). Рефрактометрию проводили на авторефрактокератометре URK-800F Unicos (Южная Корея).

Биомикроскопию структур глазного яблока и придаточного аппарата глаза, гониоскопию контактной трехзеркальной линзой Гольдмана (Ocular, США), осмотр глазного дна асферическими бесконтактными линзами 78 и 90 дптр (Ocular, США) в условиях максимального мидриаза выполняли при помощи щелевой лампы PS-11E Topcon (Япония). Фундоскопия выполнялась в условиях максимального мидриаза — Topcon-TRC-50DX (Япония).

Проведение статической автоматизированной периметрии (САП) выполнялось по программе 24–2 SITA-Standard с использованием автоматического сферопериметра Humphrey Visual Field Analyzer HFA-745i (Carl Zeiss Meditec, Inc., США). Оценивались среднее отклонение (MD — mean deviation, дБ) и стандартное отклонение паттерна (PSD — pattern standard deviation, дБ).

Регистрация ЗВП выполнялась на электроретинографе Reti com (Roland Consult, Германия) согласно стандартному протоколу. Оценивались латентность (мс) и амплитуда (aP100, мкВ) компонента P100, в качестве эталона использовались референтные значения программного обеспечения, полученные на основе базы данных здорового контроля (100–116 мс для латентности и 07–26 мкВ для амплитуды).

Определение пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) на частотах 0,5, 1, 2, 4, 8 и 16 цикл/градус было выполнено посредством программного обеспечения «Зебра», версия 3 (Россия). В качестве контрольных принимались значения базы данных здоровых пациентов соответствующего пола и возраста, включенные в программное обеспечение прибора.

ОКТ было выполнено на томографе Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования «Macula cube 512 × 128», «Optic disk cube 200 × 200», «HD Radial» и «HD 21 Raster» в режиме EDI, «Angiography 3 × 3 mm», «Angiography 6 × 6 mm», «ONH Angiography 4.5 × 4.5 mm».

Были оценены следующие показатели: по протоколу «Macula cube 512 × 128» (рис. 6) — средняя центральная толщина сетчатки (ЦТС) (от внутренней пограничной мембраны до слоя пигментного эпителия), общая средняя толщина слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer, cpGCL+IPL) и по секторам (верхний (в.), верхне-носовой (в.-нос.), ниже-носовой (н.-нос.), нижний (н.), ниже-височный (н.-вис.), верхне-височный (в.-вис.)) (рис. 7). Гиперрефлективные фокусы (ГРФ) определяли как изолированные точечные элементы размером < 30 мкм с умеренной отражательной способностью (аналогичные таковой у слоя нервных волокон), но без какого-либо обратного затенения. Подсчет проводился между двумя линиями, перпендикулярными мембране Бруха, на расстоянии 1500 мкм как в височной, так и в носовой части от центра фовеа в наружном ядерном (НЯС) и внутреннем ядерном слоях (ВЯС) отдельно (рис. 8).

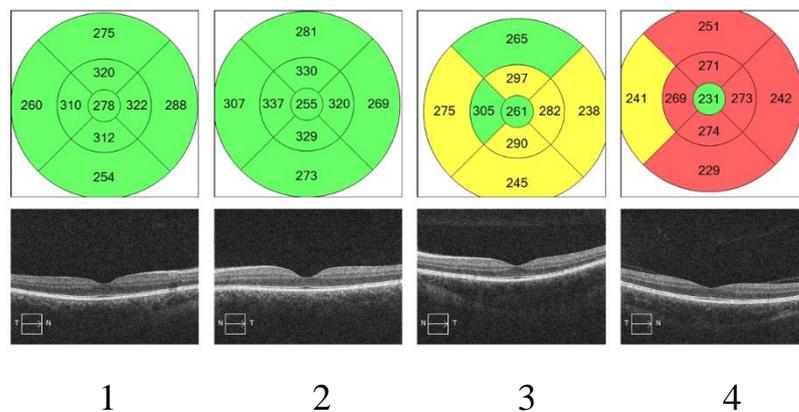


Рисунок 6 — Примеры протокола сканирования Macula cube 512 × 128

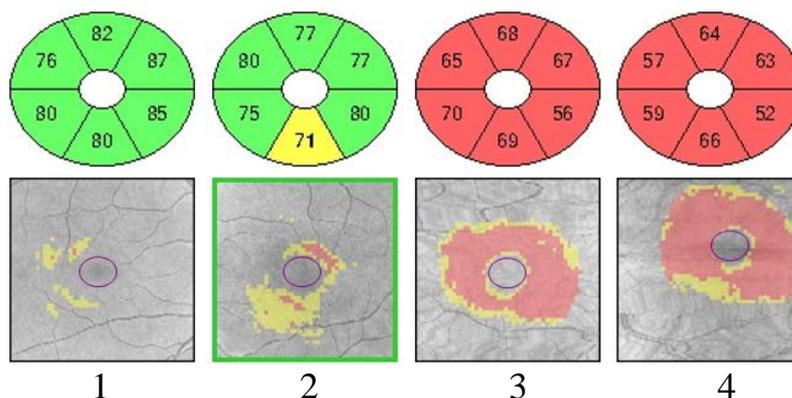


Рисунок 7 — Примеры протокола сканирования Macula cube 512×128 , оценка $cpGCL+IPL$ в группах исследования

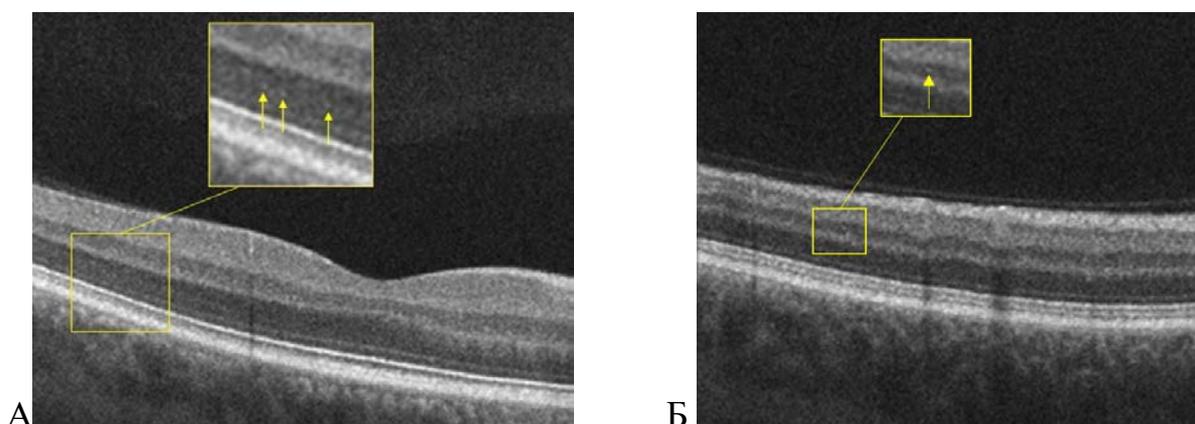


Рисунок 8 — Пример ОКТ-скана макулярной области с ГРФ (желтые стрелки) на уровне НЯС (А) и ВЯС (Б)

По протоколу «Optic disk cube 200×200 » — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно ($cpRNFL$) и по секторам (верхний (в.), нижний (н.), височный (вис.), носовой (нос.)) — показатели рассчитывались автоматически (рис. 9).

По протоколу «HD 21 Raster» в режиме улучшенной глубины изображения (EDI-ОСТ) оценивали центральную толщину хориоидеи (цТХ), которую определяли вручную в центре фовеа. Измерение выполнялось в вертикальном направлении от наружной границы пигментного эпителия сетчатки до внутренней границы склеры (рис. 10). Решетчатая пластинка (LC) определялась как гиперрефлективная область, расположенная между менее рефлективными преламинарной (сверху) и ретроламинарной (снизу) частями ЗН. Глубину залегания решетчатой пластинки (lamina cribrosa depth — LCD) и ее толщину

(lamina cribrosa thickness — LCT) определяли вручную на горизонтальном скане протокола «HD Radial», выполненном в области ДЗН (рис. 11). Для определения LCD проводилась опорная линия, соединяющая края мембраны Бруха, от середины которой опускался перпендикуляр до передней поверхности LC. LCT определялась как перпендикуляр, опущенный от передней к задней поверхности LC.

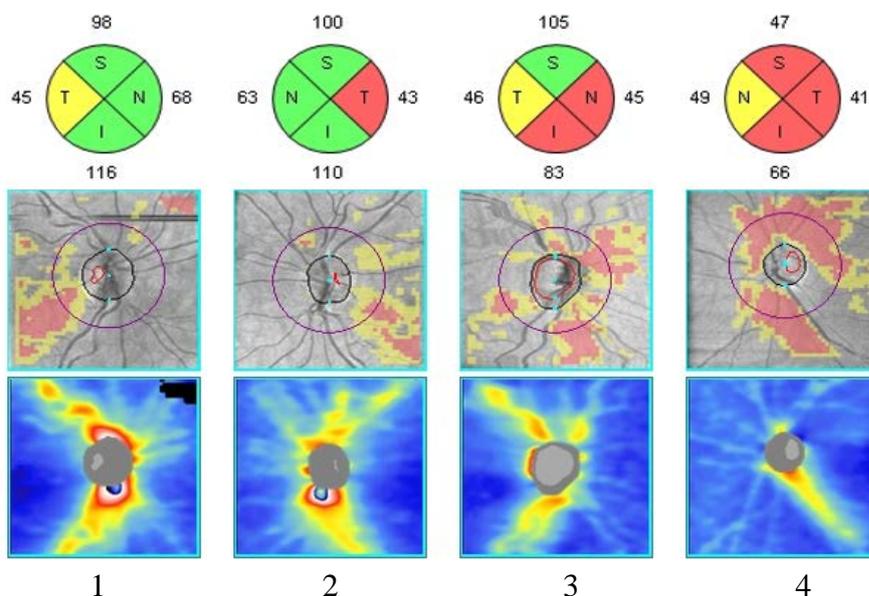


Рисунок 9 — Примеры протокола сканирования «Optic disk cube 200 × 200»

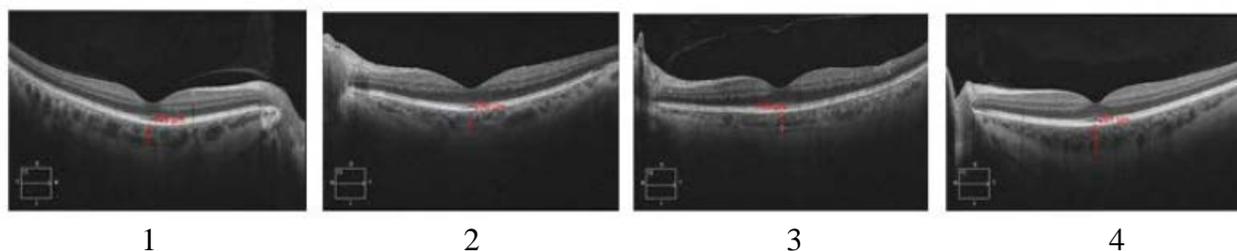


Рисунок 10 — Примеры протокола «HD 21 Raster» в EDI-ОСТ с измерением цТХ в группах исследования

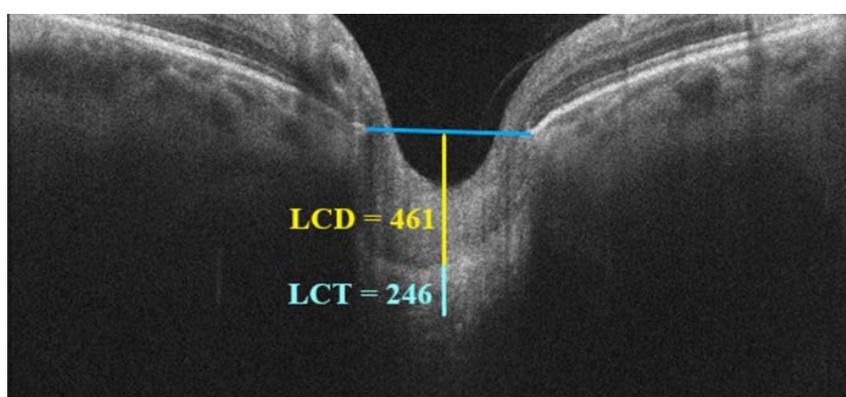


Рисунок 11 — Пример определения LCD и LCT

Площадь фовеолярной аваскулярной зоны (foveal avascular zone — FAZ) определялась автоматически по протоколу «Angiography 3 × 3 mm». По протоколу «Angiography 6 × 6 mm» оценивали показатели перфузии поверхностного капиллярного сплетения (ПКС) в макулярной области (верхняя граница исследуемого среза проходила на уровне 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны, нижняя — на уровне 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя). Определяли: 1) среднюю плотность перфузии (wiPD, %) как долю площади, занимаемой сосудами, ко всей площади измеряемой зоны/сектора; 2) среднюю плотность сосудов (wiVD, мм/мм²) как общую длину перфузированного сосудистого русла во всей зоне сканирования; 3) плотность перфузии (perfusion density — PD) во внутреннем (inner mean PD) и внешнем (outer mean PD) кольцах; 4) плотность сосудов (vessel density — VD) во внутреннем (inner mean VD) и внешнем (outer mean VD) кольцах. Разделение на зоны исследования осуществлялось в соответствии с сеткой ETDRS, состоящей из центрального, внутреннего и внешнего колец диаметром до 1 мм, 1–3 мм и 3–6 мм соответственно, разделенных на четыре квадранта: верхний, нижний, височный и носовой) (рис. 12).

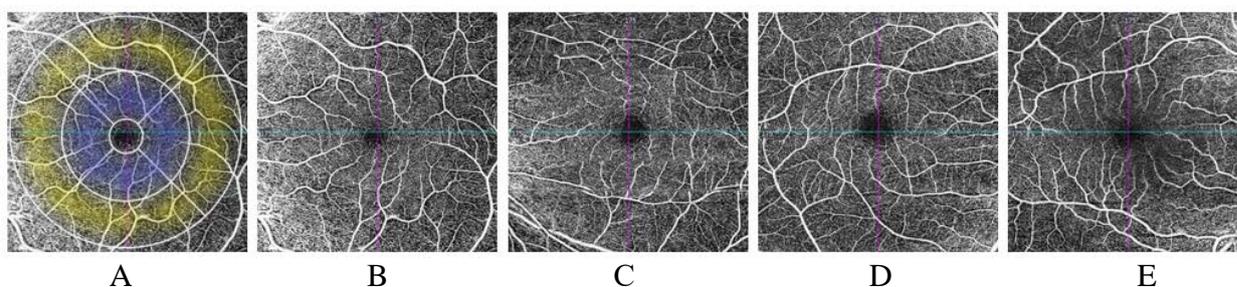


Рисунок 12 — Исследование ОКТА: А — сегментация парафовеолярной области: внутреннее кольцо (inner mean) — синий оттенок; наружное кольцо (outer mean) — желтый оттенок; В–Е — примеры сканирования «Angiography 6 × 6 mm» в группах исследования

По протоколу «ONH Angiography 4.5 × 4.5 mm» исследовали два показателя: peripapillary vessel density (площадь, занятая сосудами, выраженная в % от общей исследуемой площади) и peripapillary flow index (среднее значение амплитуды декорреляции). Область исследования — окружность в 700 мкм с отступом от наружной границы ДЗН на глубину 100 мкм. Оценивались: 1) общая средняя

плотность перфузии перипапиллярного радиального сплетения (peripapillary PD, ppwiPD) и по секторам (ppPD в., ppPD вис., ppPD н., ppPD нос.); 2) общий средний индекс циркуляции (F) перипапиллярной сосудистой сети (peripapillary Flow index, ppwiF) и по секторам (ppF в., ppF вис., ppF н., ppF нос.). Показатели рассчитывались автоматически с помощью встроенного программного обеспечения (рис. 13).

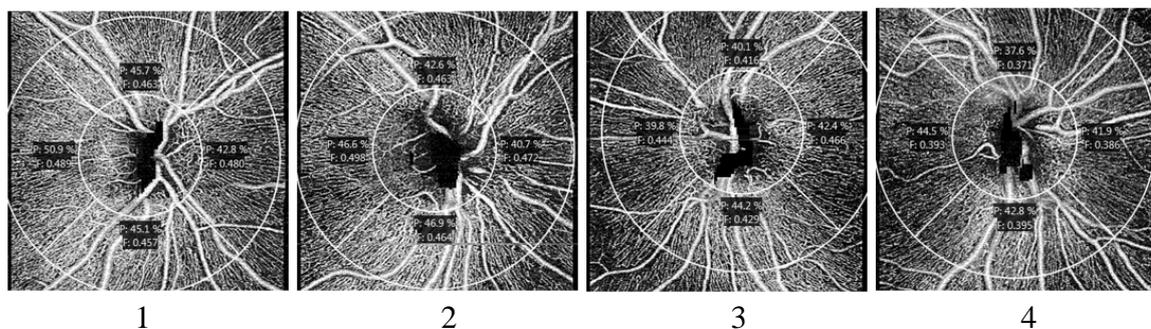


Рисунок 13 — Примеры протокола сканирования ONH Angiography 4.5 × 4.5 mm, оценка ppwiPD и ppwiF в группах исследования

Оценка сосудистой плотности диска зрительного нерва (VD ДЗН) проводилась методом бинаризации изображения ДЗН en-face с помощью программного обеспечения Image J (версия 1.51; <https://imagej.nih.gov/ij/>), сегментированного по протоколу M.K. Song et al. [42]. Для определения VD ДЗН оценивались изображения ДЗН en-face с использованием всех сигналов ОКТА ниже внутренней пограничной мембраны (рис. 14 и 15). Изображение преобразовано в 8-битный инструмент. Граница ДЗН определялась вручную как внутренний край перипапиллярного кольца склеры, определяемый при фундоскопии, которая переносилась соответственно на изображения ОКТА en-face. ДЗН разделяли вертикальной линией на височную и носовую части, для анализа использовали только височную сторону, исключая таким образом крупные сосуды и широкий нейроретинальный поясok носовой стороны. Область сосудов височной стороны выделялась автоматически с помощью цветового порога Niblack, и измерялась ее площадь.

Для контроля всех показателей полученные данные анализировались в соответствии с нормативными значениями базы здоровых пациентов соответствующего пола и возраста, входящей в программное обеспечение используемых приборов.

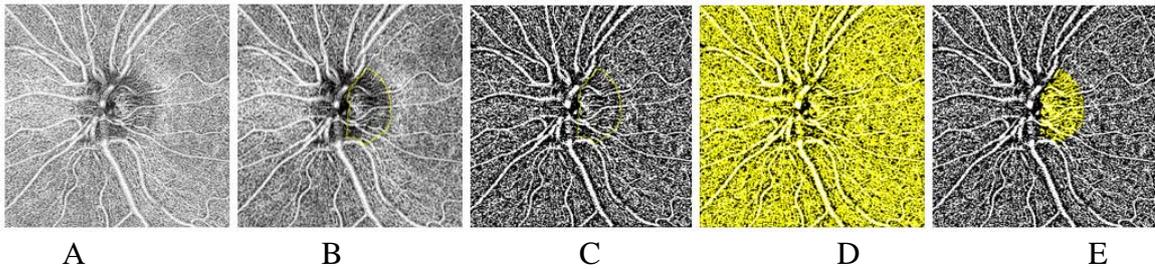


Рисунок 14 — Пример оценки VD ДЗН в группах исследования: А — исходное изображение ОКТА; В — определение границы ДЗН в височной части (общая площадь оцененного ДЗН); С, D — сегментированное изображение ОКТ с использованием модифицированного подхода к бинаризации изображения с помощью программы ImageJ; Е — получение общей площади оцениваемого ДЗН в бинарном формате

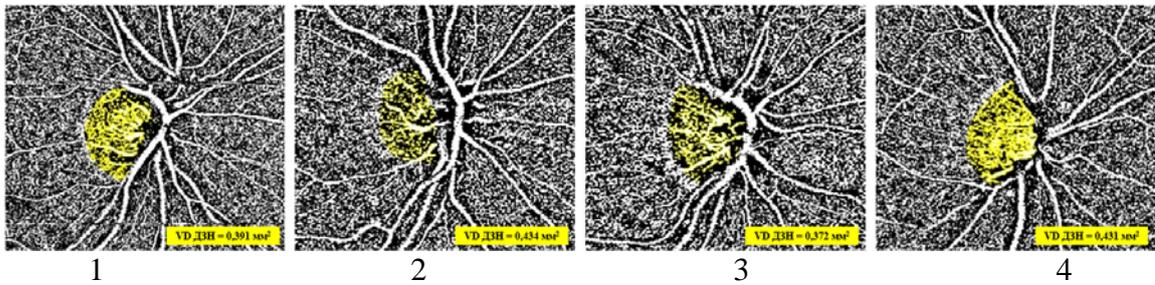


Рисунок 15 — Примеры измерения VD ДЗН в группах исследования

2.3. Статистические методы исследования

Полученные данные были обработаны при помощи пакетов программ OfficeStd.2016 (Excel 2016), Statistica 6.0, GraphPad Prism 9.2.0, ImageJ.

Перед началом анализа эмпирические распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка (используется для выборок с $5 < N < 50$), критерию Колмогорова–Смирнова. Проверка показала, что часть параметров не отклоняется от нормального распределения, часть — отклоняется, поэтому сравнительный анализ проводился непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения. Оценки полученных показателей представлены в виде: $X = M \pm s$, где X — показатель, M — среднее, s — стандартное отклонение в тех случаях, когда

распределение значений показателя было близко к нормальному. Для описания категориальных данных запланировано использование процентов или долей.

Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами — при помощи U-критерия Манна–Уитни; изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. В диаграммах приведены только показатели, которые были статистически значимы при межгрупповом анализе ($p \leq 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группах исследования

3.1.1. Анализ функциональных показателей

Анализ функциональных показателей (табл. 7) продемонстрировал постепенное снижение МКОЗ по мере развития и смены типа течения заболевания. Наиболее выраженные изменения отмечены в группах с ОН, минимальные значения зарегистрированы в группе 4b — $0,72 \pm 0,36$ (рис. 16). Необходимо отметить, что даже при длительном течении заболевания и наличии воспалительных эпизодов в виде ОН МКОЗ сохраняется на достаточно высоком уровне: у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет в 3-й группе — $0,86 \pm 0,26$, в 4-й группе с ВПРС — $0,78 \pm 0,31$.

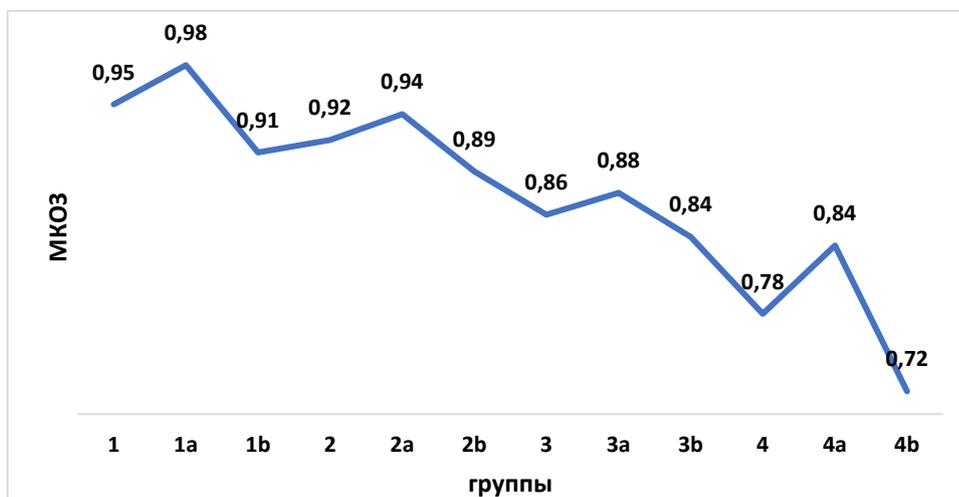


Рисунок 16 — Динамика изменения МКОЗ в группах исследования

Таблица 7 — Функциональные показатели пациентов в группах исследования (M±s)

Показатели	Группы (количество глаз)																		
	1 (74)	1a (44)	1b (30)	p 1a/1b	2 (94)	2a (56)	2b (38)	p 2a/2b	p 1/2	3 (86)	3a (49)	3b (37)	p 3a/3b	p 1/3	4 (64)	4a (34)	4b (30)	p 4a/4b	p 3/4
МКОЗ	0,95 ±0,2	0,98 ±0,1	0,91 ±0,3	0,01	0,92 ±0,2	0,94 ±0,1	0,89 ±0,2	0,02	0,002	0,86 ±0,3	0,88 ±0,3	0,84 ±0,3	0,03	0,0001	0,78 ±0,3	0,84 ±0,2	0,72 ±0,4	0,008	0,04
MD, дБ (-)	3,1 ±3,6	2,6 ±2,5	3,9 ±4,7	0,02	3,4 ±3,7	2,6 ±2,7	4,5 ±4,7	0,03	0,01	3,8 ±3,5	3,3 ±3,3	4,4 ±3,8	0,009	0,002	6,9 ±5,9	5,7 ±4,9	8,3 ±6,8	0,001	0,008
PSD, дБ	2,8 ±2,2	2,5 ±1,5	3,2 ±2,9	0,008	2,9 ±2,8	2,2 ±1,6	4,0 ±3,8	0,02	0,04	3,3 ±3,1	3,0 ±2,7	3,8 ±3,6	0,04	0,07	5,5 ±4,5	4,7 ±3,8	6,3 ±5,0	0,05	0,02
лP100, мс	117,6 ±7,0	118,4 ±6,4	117,9 ±7,9	0,03	118,0 ±12,6	116,9 ±15,2	118,7 ±7,0	0,01	0,004	119,6 ±5,5	118,9 ±5,9	120,5 ±4,7	0,01	0,01	120,4 ±15,7	120,8 ±6,8	119,9 ±22,0	0,03	0,003
аP100, мкм	15,1 ±5,5	15,5 ±5,3	14,5 ±5,7	0,01	13,0 ±5,1	13,1 ±4,8	12,9 ±5,7	0,01	0,01	12,9 ±5,0	13,3 ±5,1	12,3 ±4,9	0,03	0,05	10,7 ±4,3	10,8 ±3,7	10,6 ±4,9	0,01	0,03
ПКЧ 0,5 ц/гр, дБ	33,7 ±11,1	34,8 ±10,0	32,1 ±12,5	0,01	32,7 ±10,6	34,0 ±10,3	30,8 ±10,7	0,03	0,02	34,4 ±10,3	36,2 ±10,2	32,1 ±10,0	0,01	0,001	29,1 ±11,6	32,2 ±8,3	25,5 ±13,7	0,02	0,004
ПКЧ 1 ц/гр, дБ	37,2 ±9,6	37,5 ±9,1	36,8 ±10,5	0,04	39,0 ±9,2	40,5 ±8,7	36,8 ±9,7	0,06	0,01	40,5 ±8,6	42,2 ±7,5	38,2 ±9,6	0,03	0,08	35,3 ±10,7	37,7 ±8,5	32,7 ±12,4	0,006	0,05
ПКЧ 2 ц/гр, дБ	38,7 ±7,1	38,9 ±5,9	38,5 ±8,8	0,009	38,1 ±7,9	39,1 ±7,9	36,6 ±7,8	0,007	0,05	37,4 ±7,8	39,4 ±6,5	34,7 ±8,9	0,008	0,003	33,5 ±10,7	35,4 ±7,3	31,4 ±13,4	0,01	0,003
ПКЧ 4 ц/гр, дБ	39,9 ±8,1	40,0 ±7,1	39,6 ±9,6	0,02	37,7 ±8,0	38,7 ±8,7	36,1 ±6,6	0,03	0,03	36,7 ±7,4	38,4 ±7,3	34,6 ±7,1	0,01	0,004	33,6 ±9,1	35,6 ±5,0	31,4 ±2,0	0,008	0,001
ПКЧ 8 ц/гр, дБ	42,0 ±8,5	41,0 ±6,9	43,5 ±10,5	0,04	40,7 ±8,7	41,3 ±8,8	39,7 ±8,6	0,01	0,03	42,0 ±23,2	44,7 ±13,1	38,5 ±6,3	0,03	0,003	36,4 ±9,7	38,5 ±8,0	34,1 ±11,0	0,04	0,01
ПКЧ 16 ц/гр, дБ	43,3 ±10,3	43,6 ±8,6	42,8 ±12,5	0,05	43,7 ±8,9	44,5 ±9,8	42,4 ±7,5	0,01	0,02	44,0 ±8,5	44,6 ±8,0	43,3 ±9,2	0,04	0,001	40,3 ±11,6	42,3 ±9,7	37,9 ±13,2	0,02	0,007

Примечание: данные статистически значимы.

Аналогичная тенденция прослеживается при анализе изменений периметрических индексов MD и PSD. Значения MD, характеризующие среднее отклонение светочувствительности от возрастной нормы, увеличиваются по мере прогрессирования заболевания, особенно в группах с ОН, достигая своего максимума $-8,26 \pm 6,77$ дБ в группе 4b. Аналогично PSD, характеризующий выраженность очаговых изменений, увеличивается и достигает своего максимума в группе 4b ($6,32 \pm 5,02$ дБ) с наибольшим выражением изменений показателя у пациентов с ОН. Полученные нами результаты подтверждаются данными ранее опубликованных исследований. Так, G. Corallo et al. изучали чувствительность и специфичность САП, коротковолновой автоматизированной периметрии и FDT-периметрии (Frequency Doubling Technology – периметрия с удвоенной пространственной частотой) у пациентов с РС с ОН в анамнезе и без него [50]. Авторы выявили аналогичное увеличение MD и PSD в обеих группах РС с наиболее значимыми изменениями в группе РС с ОН в анамнезе при сохранении нормальных значений в группе контроля при всех используемых методах.

При анализе ЗВП во всех группах исследования показатели лР100 были статистически значимо выше референтных значений, что может быть свидетельством потери аксонов зрительного нерва уже на ранних стадиях с постепенным последовательным ростом показателя по мере развития и прогрессии заболевания (рис. 17). Латентность зубца Р100 в 1-й группе с наименьшей длительностью составила $117,57 \pm 6,97$ мс, что на 1,57 мс (1,67%) выше средних референтных значений. При сравнительном анализе характера изменений четко прослежена следующая динамика: лР100 во 2-й группе превышала на 0,45 мс (0,38%) показатели 1-й группы, в 3-й группе — на 2,04 мс (1,71%) показатели 2-й группы, а в 4-й группе — на 2,8 мс (2,38%) показатели 3-й группы. Максимальное значение лР100 зафиксировано в 4-й группе ($120,53 \pm 4,72$ мс), что на 2,33% (2,8 мс) превышает значение показателя в 1-й группе. Полученные данные подтверждают гипотезу первичности изменений ЗВП и возможности их ранней диагностики даже на доклинической стадии. Рост латентности по мере развития и прогрессирования

заболевания позволяет рассматривать этот показатель как отражение уровня миелинизации зрительного пути.

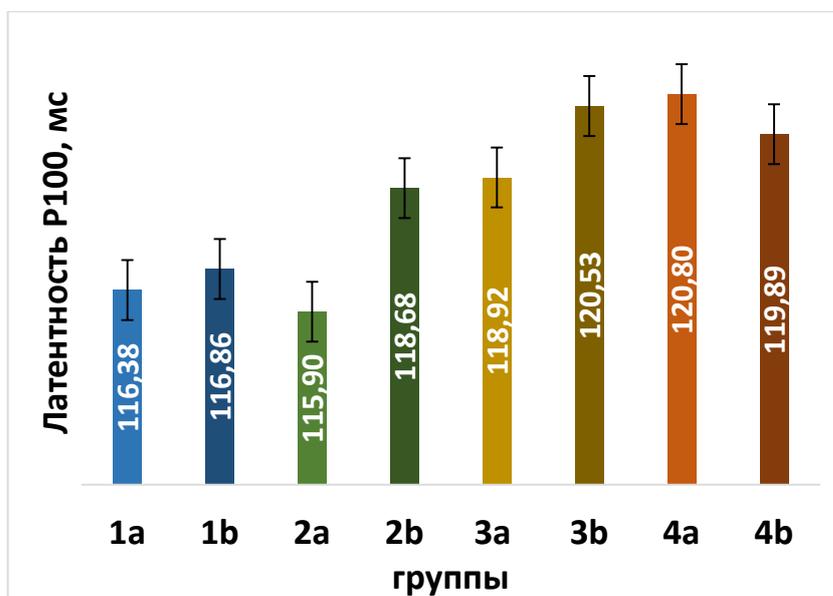


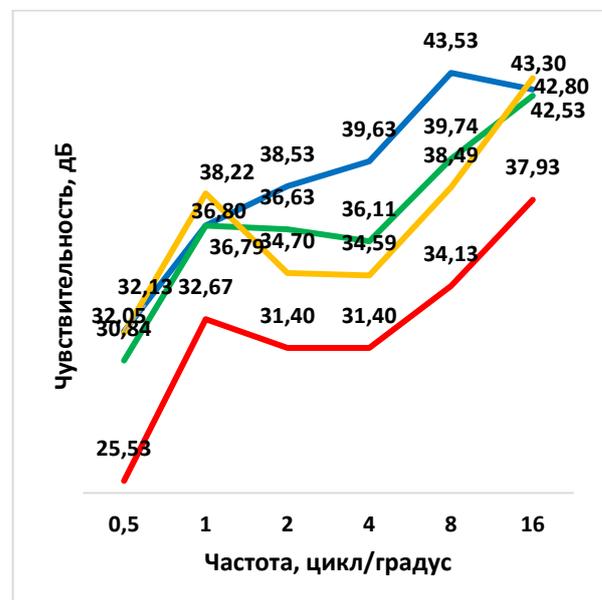
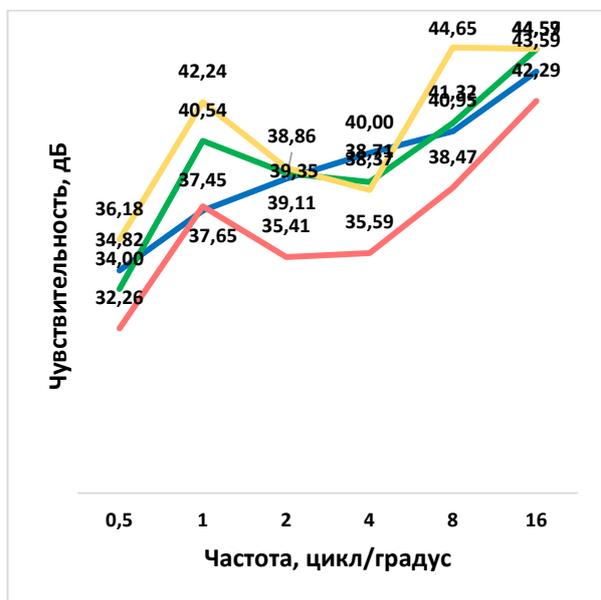
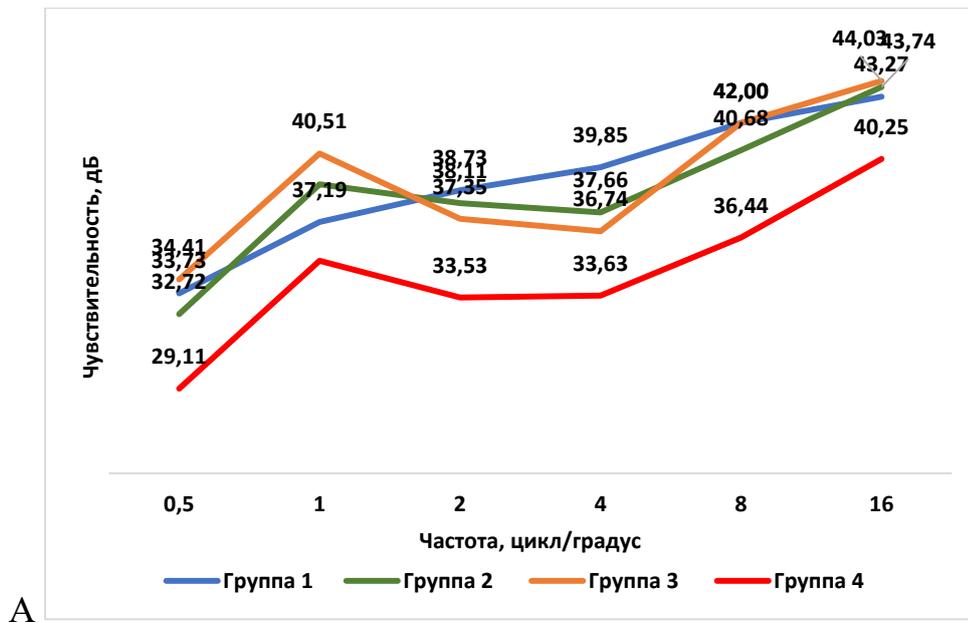
Рисунок 17 — Показатели лP100 в группах исследования

Нами не обнаружено изменения латентности в зависимости от наличия ОН, что подтверждается данными исследования Y. Backner et al., которые также изучали изменение лP100 в группах пациентов с РС как с ОН, так и без него [163]. Авторами выявлено увеличение показателя в обеих группах РС, при этом не описано значимой разницы у пациентов с ОН. Заслуживает внимания анализ взаимосвязи лP100 с толщиной срRNFL, в ходе которого выявлены наиболее сильные корреляционные взаимосвязи этих показателей в группе пациентов без ОН. В нашем исследовании, как будет показано далее, мы не обнаружили высоких корреляционных взаимосвязей лP100 и срRNFL у пациентов с ОН в анамнезе по сравнению с группами без ОН. Вероятно, ранние изменения лP100 обусловлены в первую очередь потерей аксонов вследствие начала процессов нейродегенерации, при этом вклад воспалительных демиелинизирующих процессов, обуславливающих эпизод ОН, в изменение данного показателя ЗВП минимален. Показано, что эпизоды ОН оставляют значимый след в структурах зрительного пути, который характеризуется более длительным латентным периодом ЗВП [103]. При этом в нашем исследовании показатели лP100 оставались в пределах референтных во всех группах, что говорит о возможно высоких компенсаторных

возможностях аксонов ГКС даже в условиях демиелинизации и, вероятнее всего, объясняет достаточно долгое сохранение высокой остроты зрения у пациентов даже на развитых стадиях РС.

Учитывая достаточно длительное и стойкое сохранение МКОЗ, для более чувствительной оценки качества зрения у пациентов было проведено исследование пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ). Изменения ПКЧ, представленные на рис. 18, демонстрируют минимальные значения на частоте 0,5 ц/гр с наименьшим показателем в группе 4b ($25,53 \pm 13,74$ дБ, $p \leq 0,01$). При внутригрупповом анализе отмечено более выраженное снижение ПКЧ на всех пространственных частотах у пациентов с ОН в анамнезе. Эти результаты соответствуют данным литературы, подтверждающим снижение контрастной чувствительности при РС [153]. Кроме того, при анализе ПКЧ во всех группах визуализируется «проседание» графиков на уровне средних частот, соответствующих 2–4 ц/гр, но наиболее выраженные изменения на уровне данных частот также зафиксированы в группе 4b ($31,4 \pm 13,38$ дБ и $31,4 \pm 1,96$ дБ). Полученные результаты подтверждают данные А. Кубарко с соавт., оценивавших контрастно-цветовую чувствительность у пациентов с РС в зависимости от вклада ОН [4].

Исследователями выявлено снижение показателей на уровне средних пространственных частот, более выраженное у пациентов, перенесших ОН менее 5 лет назад: ПКЧ в группе с ОН составила 23,0 дБ ($p = 0,003$) и в группе без ОН 28,6 дБ ($p = 0,027$) (за среднюю была принята частота 2–3 ц/гр). Причиной выявленных изменений является способность зрительного анализатора дискриминировать минимальные разности контраста, что происходит при демиелинизации, обусловленной ОН [164]. Наблюдаемое снижение ПКЧ во всех группах, но менее выраженное по сравнению с группами пациентов с ОН, подчеркивает возможное минимальное асимптомное течение процессов демиелинизации в зрительном нерве и в ретрохиазмальных структурах, развивающееся в доклинической стадии.



Б

В

Рисунок 18 — Показатели ПКЧ в группах исследований: А — анализ основных групп, Б — группы без ОН, В — группы с ОН ($P \leq 0,05$)

Общепринятым критерием оценки степени тяжести и, соответственно, степени инвалидизации, является расширенная шкала EDSS, корреляционные взаимосвязи EDSS с функциональными показателями представлены в табл. 8. Анализ взаимосвязи МКОЗ и EDSS имел обратный характер и показал рост силы корреляций от начальных стадий РС к продвинутым (группе 3b $r = -0,47$, $p < 0,01$). Между MD и EDSS корреляции были наиболее выражены — максимальный коэффициент в группе 3b с ОН в анамнезе ($r = -0,59$, $p < 0,01$).

Таблица 8 — Результаты корреляционного анализа EDSS и функциональных показателей

Признак, r	Группы (количество глаз)							
	1a (44)	1b (30)	2a (56)	2b (38)	3a (49)	3b (37)	4a (34)	4b (30)
EDSS & МКОЗ	-0,28*	-0,26*	-0,35*	-0,44**	-0,34*	-0,47**	-0,38*	-0,41**
EDSS & MD	-0,4**	-0,32	-0,35**	-0,38**	-0,33*	-0,59**	-0,24*	-0,28*
EDSS & лP100	0,27*	0,29*	0,34*	0,41*	0,34*	0,53**	0,38*	0,39*
МКОЗ & MD	-0,36**	-0,41**	-0,38**	-0,4**	-0,39**	-0,42*	-0,39**	-0,37*
МКОЗ & лP100	0,37*	0,35*	0,28	0,34	0,62*	0,54**	0,27*	0,36*
MD & лP100	-0,39*	-0,54**	-0,49**	-0,53*	-0,39*	-0,44*	-0,39*	-0,42*

Примечание: ** $p \leq 0,01$, * $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы).

Между МКОЗ, MD и лP100 максимальные корреляции отмечены в 3-й группе (3b: $r = -0,42$, $p < 0,05$; $r = 0,62$, $p < 0,01$). Между показателями периметрии и ЗВП выявлены средняя и слабая сила значения взаимосвязей. Примечательно, что, в отличие от остальных рассматриваемых корреляций, максимальный коэффициент Спирмена между MD и лP100 наблюдался в группах РРС со средней длительностью (1-я и 2-я группы) и преимущественно у пациентов с ОН в анамнезе: группа 1b — $r = -0,54$, $p < 0,01$; группа 2b — $r = -0,53$, $p < 0,01$ (рис. 19). Наличие связей высокой силы может объясняться остаточным функциональным дефицитом после недавно перенесенного ОН (время после последнего эпизода ОН $0,75 \pm 0,26$ лет в 1-й группе и $1,8 \pm 1,74$ лет во 2-й группе, $p \leq 0,01$).

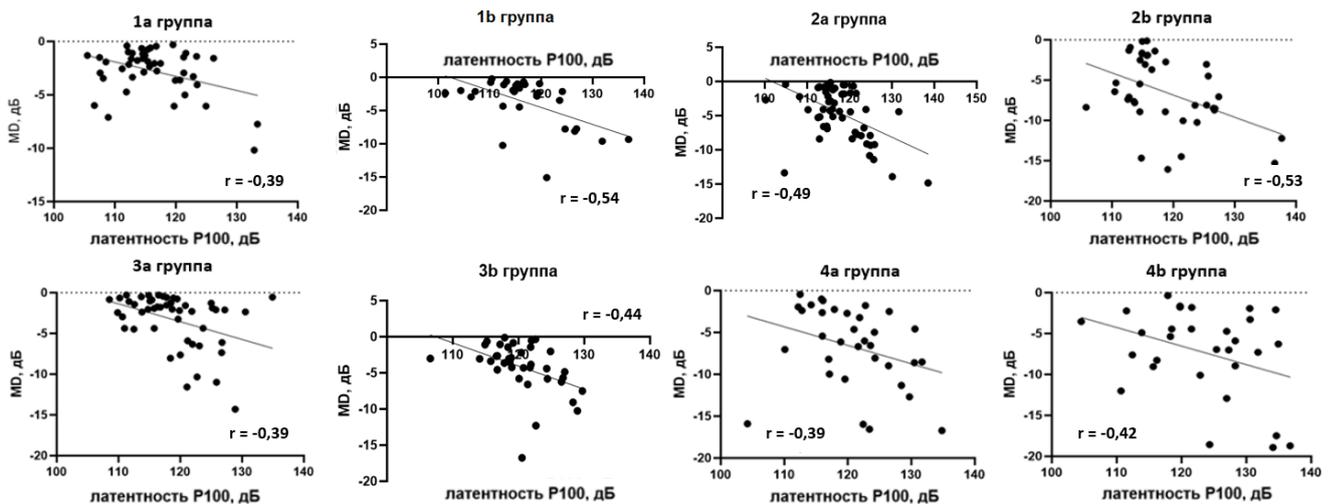


Рисунок 19 — Корреляционные взаимосвязи MD и латентности P100 в группах исследования

Оценивая в комплексе динамику и взаимосвязь функциональных показателей, особенно в группах с длительным стажем, но разными типами течения РС (РРС и ВПРС), можно сделать вывод, что с клинической точки зрения более значимым фактором является временной, нежели патогенетический. Это может быть объяснено тем, что максимально быстрое повреждение происходит на ранних стадиях заболевания. По мере развития РС происходит постепенное снижение темпов атрофии нервной ткани, наблюдается «эффект плато», и уже тогда, несмотря на патогенетический вариант течения заболевания, ведущую роль занимает накопительный фактор, проявляющийся в более значимой потере функций у пациентов с более продолжительным РС. В связи с этим представляет интерес динамика количественных показателей нейроаксональной дегенерации, определенная методом ОКТ.

3.1.2. Анализ структурных показателей зрительного нерва и сетчатки у пациентов с РС

Сравнительный анализ среднего значения ЦТС в группах исследования (табл. 9) не выявил статистически значимых отличий, что объясняется анатомическими особенностями сетчатки в фовеолярной области, сформированной преимущественно слоем фоторецепторов, с практически полным отсутствием элементов, формирующих 3-й нейрон зрительного анализатора. При этом нами прослежена тенденция снижения макулярного объема (МО) по мере и повышения длительности, и прогрессирования РС. Наибольшее значение диагностировано в группе 1b ($10,04 \pm 3,95 \text{ мм}^3$), что может быть объяснено недавно перенесенным ОН, так как длительность заболевания в данной группе являлась самой непродолжительной (рис. 20). Согласно исследованиям M.J. Pro et al., воспалительные проявления острого ОН могут наблюдаться в течение более чем двух месяцев [80]. При этом воспалительное поражение ЗН, как правило, незначительно, не имеет офтальмоскопических изменений, объективная диагностика возможна только методом ОКТ.

Таблица 9 — Сравнительный анализ структурных показателей ДЗН и сетчатки в группах исследования (M±s)

Показатели	Группы (количество глаз)																		
	1 (74)	1a (44)	1b (30)	p 1a/1b	2 (94)	2a (56)	2b (38)	p 2a/2b	p 1/2	3 (86)	3a (49)	3b (37)	p 3a/3b	p 1/3	4 (64)	4a (34)	4b (30)	p 4a/4b	p 3/4
ЦТС, мкм	257,0 ±21,4	258,3 ±22,5	255,2 ±20,0	0,02	249,1 ±24,6	250,7 ±29,5	246,1 ±14,5	0,04	0,05	246,4 ±24,1	246,5 ±24,1	246,2 ±24,4	0,05	0,03	253,0 ±19,5	256,2 ±21,3	249,4 ±16,8	0,04	0,04
МО, мм ³	10,0 ±4,2	9,9 ±3,4	10,0 ±2,9	0,03	9,8 ±4,4	9,8 ±3,0	9,8 ±5,1	0,008	0,006	9,7 ±2,8	9,9 ±3,7	9,4 ±3,4	0,01	0,005	9,6 ±4,1	9,6 ±5,2	9,6 ±3,0	0,004	0,01
СрGCL+IPL, мкм	78,6 ±7,8	80,1 ±7,6	76,6 ±7,7	0,01	71,5 ±11,0	72,7 ±11,9	69,7 ±9,3	0,02	0,007	70,9 ±12,0	73,7 ±12,3	67,2 ±10,6	0,006	0,02	67,34 ±9,77	68,7 ±10,2	65,8 ±9,1	0,001	0,008
GCL+IPL в., мкм	79,0 ±8,3	80,6 ±7,9	76,6 ±8,4	0,01	72,5 ±10,8	73,6 ±11,5	70,8 ±9,8	0,04	0,01	71,1 ±12,3	74,0 ±12,4	67,2 ±11,3	0,008	0,04	67,6 ±11,1	69,1 ±11,9	65,8 ±10,0	0,01	0,006
GCL+IPL в.-нос., мкм	79,3 ±9,1	81,8 ±8,2	75,7 ±9,3	0,01	72,2 ±11,4	74 ±11,6	69,6 ±10,8	0,01	0,007	70,7 ±13,0	73,8 ±12,8	66,6 ±12,1	0,009	0,04	66,5 ±10,9	67,8 ±11,1	65,1 ±10,6	0,008	0,02
GCL+IPL н.-нос., мкм	77,8 ±9,0	79,9 ±8,3	74,7 ±9,2	0,007	70,5 ±11,3	72,3 ±11,7	67,8 ±10,2	0,008	0,008	69,3 ±12,4	72,2 ±12,2	65,5 ±11,8	0,01	0,01	65,8 ±11,1	66,2 ±11,6	65,3 ±10,6	0,007	0,009
GCL+IPL н., мкм	77,3 ±7,8	78,2 ±8,1	76,0 ±7,3	0,03	70,4 ±11,0	71,7 ±11,8	68,5 ±9,5	0,01	0,02	69,7 ±11,8	72,6 ±12,0	65,9 ±10,4	0,007	0,02	66,1 ±10,9	66,3 ±12,1	65,9 ±9,5	0,01	0,01
GCL+IPL н.-вис., мкм	79,7 ±7,8	80,1 ±7,7	79,2 ±8,0	0,007	73,3 ±10,7	75,2 ±11,4	70,7 ±9,1	0,01	0,01	72,8 ±11,8	75,7 ±12,3	68,9 ±10,0	0,02	0,04	70,1 ±10,9	72,0 ±11,2	67,9 ±10,2	0,006	0,03
GCL+IPL в.-вис., мкм	78,5 ±7,4	79,5 ±7,1	77,0 ±7,8	0,04	72,7 ±10,3	74,0 ±10,4	70,9 ±9,9	0,01	0,02	72,0 ±12,1	74,5 ±13,0	68,6 ±10,1	0,01	0,03	69,1 ±9,3	71,2 ±9,5	66,7 ±8,6	0,009	0,009
СрRNFL, мкм	91,9 ±13,0	93,6 ±13,3	89,4 ±12,4	0,01	85,4 ±17,5	87,7 ±20,1	82,1 ±12,2	0,004	0,01	84,5 ±14,7	88,6 ±14,5	78,9 ±13,2	0,008	0,003	78,8 ±15,2	80,9 ±15,5	76,4 ±14,8	0,006	0,008
RNFL в., мкм	112,9 ±20,2	115,5 ±20,1	109,1 ±20,1	0,007	105,8 ±18,3	107,1 ±17,1	104,1 ±20,0	0,03	0,03	104,1 ±18,0	107,8 ±18,3	99,2 ±16,7	0,01	0,01	96,5 ±23,7	102,4 ±23,4	89,9 ±22,6	0,004	0,01
RNFL нос., мкм	70,4 ±12,4	73,4 ±11,8	66,0 ±12,1	0,05	68,19 ±11,8	68,5 ±13,5	67,7 ±9,0	0,01	0,01	68,4 ±12,3	70,8 ±12,8	65,3 ±11,1	0,006	0,05	65,4 ±12,4	66,4 ±14,1	64,1 ±10,1	0,03	0,02
RNFL н., мкм	117,7 ±19,6	118,1 ±20,7	117,2 ±18,4	0,01	108,7 ±18,9	111,5 ±18,4	104,8 ±19,3	0,02	0,006	107,6 ±23,7	114,1 ±25,4	99,0 ±18,2	0,008	0,05	98,9 ±22,9	99,2 ±21,2	98,5 ±25,0	0,02	0,03
RNFL вис., мкм	65,7 ±12,7	67,1 ±12,5	63,6 ±12,9	0,01	63,6 ±36,9	71,1 ±45,2	52,5 ±13,0	0,009	0,08	59,4 ±18,0	62,3 ±17,4	55,6 ±18,3	0,06	0,1	54,7 ±12,4	55,8 ±12,1	53,4 ±12,9	0,009	0,03
ЦТХ, мкм	313,5 ±63,9	295,3 ±64,6	340,2 ±53,5	0,01	296,5 ±80,1	276,4 ±89,0	326,0 ±53,4	0,008	0,01	302,1 ±60,8	298,0 ±65,8	307,5 ±53,7	0,04	0,02	264,3 ±85,4	260,7 ±81,2	268,4 ±91,3	0,005	0,007
LCD, мкм	356,2 ±83,7	335,7 ±68,3	386,4 ±95,5	0,005	324,6 ±77,0	302,1 ±72,2	357,9 ±72,6	0,02	0,01	384,0 ±120,6	371,7 ±131,4	400,2 ±104,0	0,03	0,04	367,3 ±135,5	356,3 ±139,0	379,8 ±132,8	0,005	0,02
LCT, мкм	211,6 ±35,4	214,4 ±34,9	207,5 ±36,4	0,02	228,8 ±50,0	222,0 ±47,3	238,8 ±52,8	0,05	0,02	235,4 ±48,8	242,6 ±46,4	225,9 ±50,9	0,03	0,04	222,9 ±39,9	230,8 ±42,2	213,9 ±35,6	0,01	0,01

Примечание: данные статистически значимы.

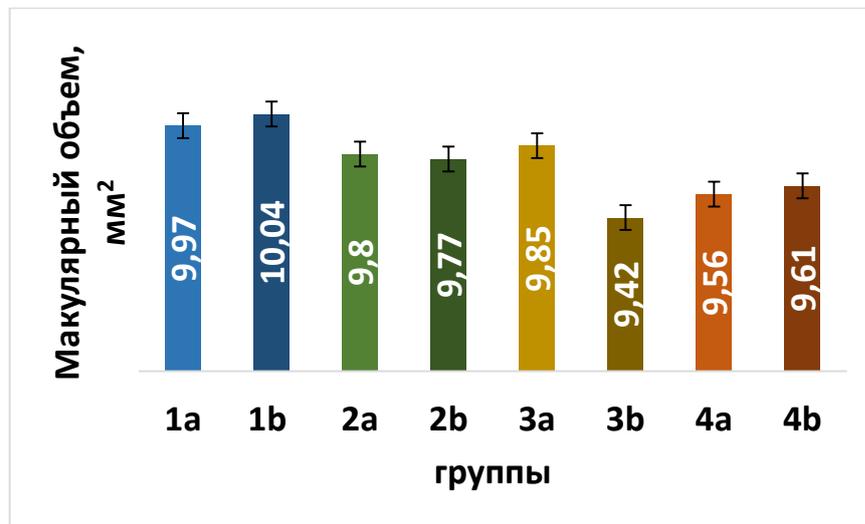


Рисунок 20 — Показатели макулярного объема в группах исследования

Снижение *срRNFL* начинается не ранее 3-го месяца после ОН и продолжается до 6 месяцев, после чего состояние стабилизируется [135]. Таким образом, в течение 3 месяцев после эпизода ОН изменение результатов ОКТ объясняется остаточными воспалительными явлениями, включающими увеличение толщины и/или изменение структуры ретинальных слоев, что сопровождается увеличением МО. Минимальный макулярный объем диагностирован в группе 3b с максимальным стажем РС и ОН в анамнезе ($9,42 \pm 4,58 \text{ мм}^3$), что может служить свидетельством быстрого и интенсивного течения нейродегенеративных процессов у пациентов с ОН соответственно стажу заболевания.

Полученные данные согласуются с широко обсуждаемым рядом авторов так называемым фенотипом «преобладающего истончения макулы», заключающимся в истончении как внутреннего, так и внешнего ядерных слоев у определенной группы пациентов РС при нормальных значениях толщины RNFL. S. Saidha et al. показали обширное и более глубокое нарушение архитектуры сетчатки из-за ретроградной дегенерации, вызванной типичной клинической или субклинической оптической нейропатией [126]. При этом функциональное подтверждение дисфункции сетчатки было подтверждено посредством мультифокальной электроретинографии. Результаты недавно опубликованных исследований M. Dinkin et al. показали, что потеря МО может быть следствием атрофии серого вещества головного мозга,

возникающей в результате ретроградной дегенерации из-за поражений зрительных нервов, хиазмы или трактов, что определяет значимость количественных показателей МО как возможных маркеров повреждения нейронов головного мозга [59]. Кроме того, A. Rothman et al. было показано, что исходный объем макулы имеет прогностическое значение для развития инвалидности у пациентов с РС, и его значение, в особенности абсолютное уменьшение, как и асимметрия показателя между глазами, может использоваться в качестве дополнительного клинического инструмента для выявления признаков демиелинизирующего заболевания переднего зрительного пути [136].

Одним из важнейших, чувствительных даже к субклинической потере ткани сетчатки между острыми приступами РС и наиболее чувствительных к транссинаптической дегенерации маркеров является определение потери ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. Учитывая сложности в дифференцировке слоя ГКС от соседнего внутреннего плексиформного слоя (IPL), нами была оценена комбинированная толщина GCL+IPL (рис. 21). Определение именно этого слоя целым рядом исследователей показало максимально диагностически значимые результаты при выявлении особенностей, характерных для РС. A.J. Green et al. показали, что определяемые при ОКТ потери GCL+IPL согласуются с результатами постмортального анализа [109]. E.C. Graham et al. выявили снижение как общего значения $srGCL+IPL$, так и по секторам с преимущественным поражением височного сектора у пациентов с PPC без эпизодов ОН в анамнезе на протяжении 3 лет, которому соответствовало уменьшение $srRNFL$ [127]. Параллельная оценка $srRNFL$ и GCL+IPL подтвердила повреждение как нейронов, так и аксонов. При этом отклонения от нормы для GCL+IPL регистрировались чаще, чем для RNFL.

Нами выявлено статистически значимое прогрессирующее снижение толщины $srGCL+IPL$ во всех группах по мере развития заболевания с наибольшим значением в 1-й группе с дебютом РС ($78,64 \pm 7,78$ мкм) и максимальной клеточной потерей в группе с вторично-прогрессирующим течением ($67,34 \pm 9,77$ мкм), что является подтверждением выраженности развития нейродегенеративных

изменений. Необходимо отметить, что наличие ОН в анамнезе в среднем на $5,5 \pm 1,87\%$ влияло на выраженность снижения $cpGCL+IPL$ в аналогичных по длительности и течению группах (рис. 22): в 1-й группе разница составила 3,48 мкм (4,54%), во 2-й — 3,03 мкм (3,34%), в 3-й — 6,57 мкм (9,78%), в 4-й — 2,85 мкм (4,32%). Проведенный внутригрупповой анализ продемонстрировал максимальную разницу в группе РРС с наибольшей длительностью заболевания.

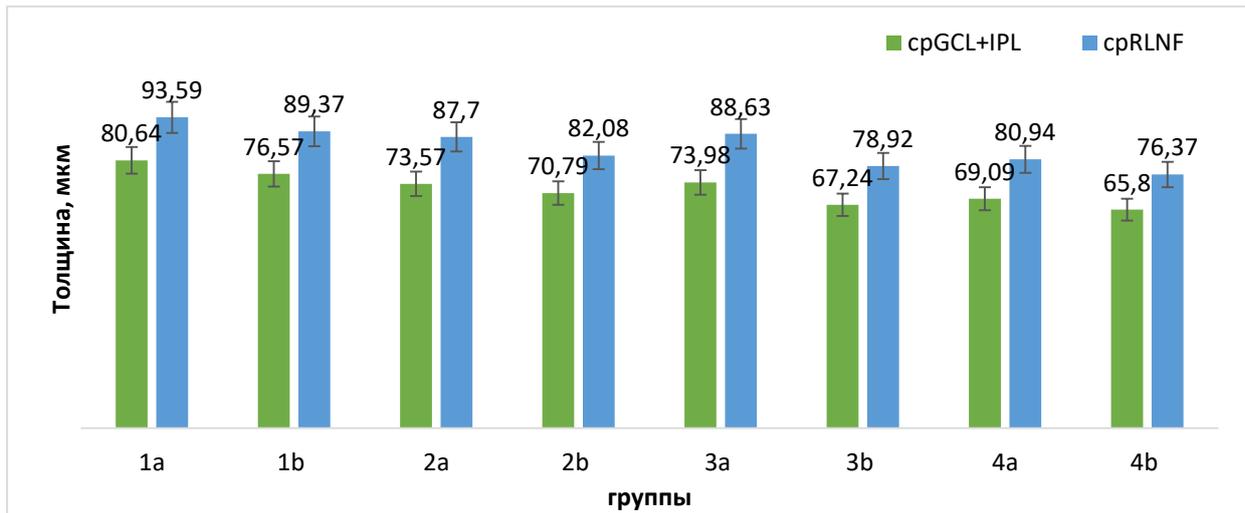


Рисунок 21 — Распределение значений $cpGCL+IPL$ и $cpRNFL$ в группах исследования

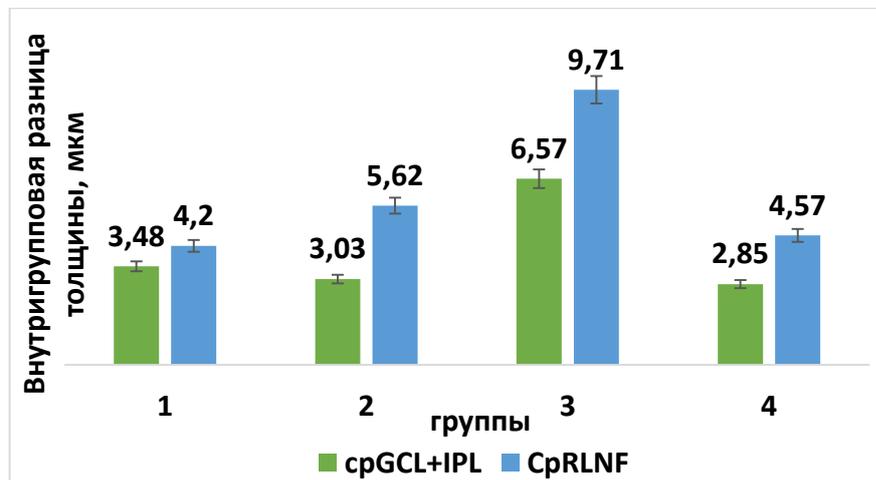


Рисунок 22 — Внутригрупповой анализ распределения $cpGCL+IPL$ и $cpRNFL$ в группах исследования

Анализ топографической заинтересованности потери $GCL+IPL$ представлен на рис. 23. В 1-й и 2-й группах самым истонченным сектором оказался нижний ($77,31 \pm 7,78$ мкм и $70,37 \pm 10,99$ мкм), в 3-й и 4-й группах — нижне-назальный

($65,49 \pm 11,75$ мкм и $65,33 \pm 10,62$ мкм). Наиболее выраженная клеточная потеря GCL+IPL у пациентов группы ВПРС зафиксирована в группе 4b ($65,33 \pm 10,62$ мкм).

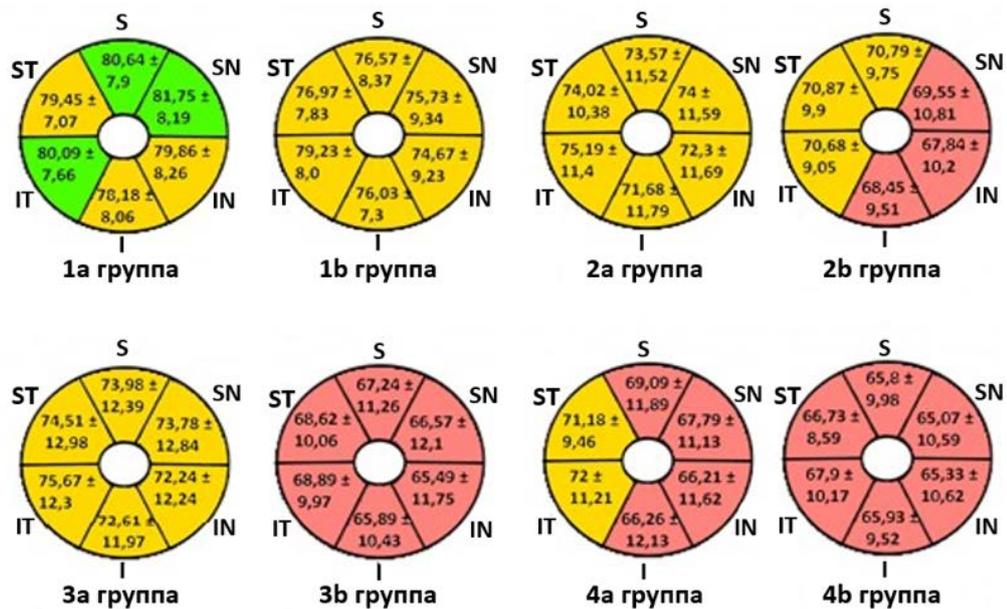


Рисунок 23 — Секторальный анализ толщины срGCL+IPL, мкм: S — верхний, SN — верхне-носовой, IN — ниже-носовой, I — нижний, IT — ниже-височный, ST — верхне-височный секторы

Аналогичная тенденция наблюдалась в изменении средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (см. рис. 21). Пациенты с дебютом РС без ОН в группе 1a имели максимальное значение ($93,59 \pm 13,25$ мкм), при длительности заболевания более 10 лет в группе 3a показатель срRNFL составил $88,63 \pm 14,53$ мкм, минимальные цифры зарегистрированы в группах с вторично-прогрессирующим течением, в частности, в группе 4b ($76,37 \pm 14,77$ мкм).

Внутригрупповой анализ выявил наименьшие значения в группах с ОН (см. рис. 22), разница составила: 1-я группа — 4,2 мкм (4,72%), 2-я — 5,62 мкм (6,85%), 3-я — 9,71 мкм (12,3%), 4-я — 4,57 мкм (5,98%). Наибольшая разница выявлена в 3-й группе с большим стажем РС, течение которого характеризуется повторяющимися воспалительными эпизодами, а вклад нейродегенерации имеет вторичное значение. Таким образом, полученные данные могут доказывать бóльшую чувствительность ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки

к демиелинизирующим воспалительным процессам, чем к механизмам нейродегенерации.

Анализ выраженности топографического вовлечения секторов RNFL (рис. 24) во всех группах выявил максимальное снижение срRNFL в височном секторе с сохранением значения в нижнем, при этом определена следующая последовательность их поражения: нижний \rightarrow верхний \rightarrow назальный \rightarrow височный. Исключением являлись группы 3b и 4a, в которых максимально сохранным оказался верхний сектор

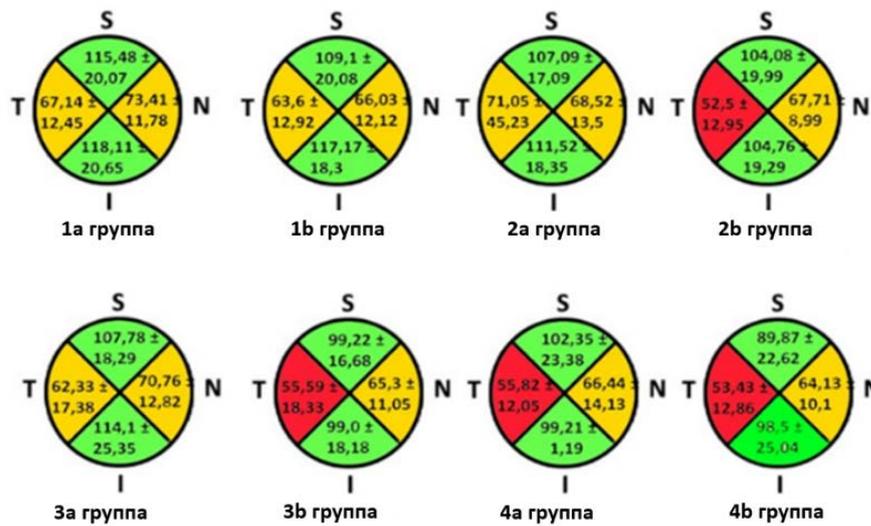


Рисунок 24 — Секторальный анализ толщины срRNFL , мкм: S — верхний, N — назальный, I — нижний, T — височный секторы

Полученные данные согласуются с результатами исследования L. Haider et al., которыми была изучена топография поражений головного мозга при РС [152]. Авторы показали, что распространение патологических процессов в головном мозге при РС не одинаково во всех областях мозга, и представили топографическую карту частоты поражения различных областей. Наиболее часто становится уязвимой зона в перивентрикулярном белом веществе, при этом локализация очаговых поражений происходит в приграничных участках зон кровоснабжения крупных мозговых артерий. Эти зоны затрагивают селлярную, перихиазмальную области и начальный отдел зрительных трактов. Учитывая единую микроциркуляторную систему ЦНС, являющуюся резервуаром

воспалительных агентов при РС, можно предположить вовлечение в процесс локализаций, непосредственно включающих верхне-наружную область зрительных трактов, представляющих собой аксоны ГКС, имеющих проекцию в нижнем и ниже-височном секторах сетчатки. Такие топографические взаимоотношения подтверждают значительный вклад процессов транссинаптической ретроградной дегенерации в механизм истончения ГКС.

Значительные клеточные потери слоев нейросенсорной сетчатки, как правило, развиваются на очень ранних стадиях заболевания и даже до клинического начала РС [119]. Рядом исследований показана высокая чувствительность определения *cpGCL+IPL* у пациентов с РС, а также продемонстрированы высокие корреляционные взаимосвязи с показателями остроты зрения и атрофии головного мозга.

В нашей работе мы выявили наибольшее истончение *cpRNFL* в височном секторе (рис. 25), что согласуется с результатами работы E.C. Graham et al., где в этом секторе выявлено наиболее выраженное снижение *cpRNFL* в сравнении с общим показателем [127]. Продольный характер исследования N. Evangelou et al. позволил выявить, что поражение височного сектора *RNFL* происходит значительнее, чем *cpGCL+IPL* при обнаружении прогрессирующей потери. Это может объясняться несколькими потенциальными причинами, в том числе межсубъектной вариабельностью, которая обычно гораздо меньше при измерении *cpGCL+IPL* по сравнению с *cpRNFL*. Кроме того, аксоны малого диаметра, составляющие височный пучок слоя нервных волокон сетчатки, могут быть более восприимчивы к повреждению при РС по сравнению с волокнами большого диаметра, обслуживающими большую часть периферии сетчатки [143]. Наконец, преимущественное повреждение волокон височного сектора *RNFL* также может быть связано с ретроградной транссинаптической дегенерацией из-за поражений ЗЛ, которая часто наблюдаются у пациентов с РС. Более 50% зрительной коры обслуживает центральную часть сетчатки [73]. Такое чрезмерное представительство центрального поля зрения в основном формируется на уровне сетчатки и сохраняется в ЗЛ [40]. Если предположить равномерное распределение поражений

при РС в ЗЛ, вполне вероятно, что ее волокна, обеспечивающие центральное зрение, повреждаются чаще, что, в свою очередь, может вызвать наиболее выраженное уменьшение толщины волокон височного сектора RNFL [26].

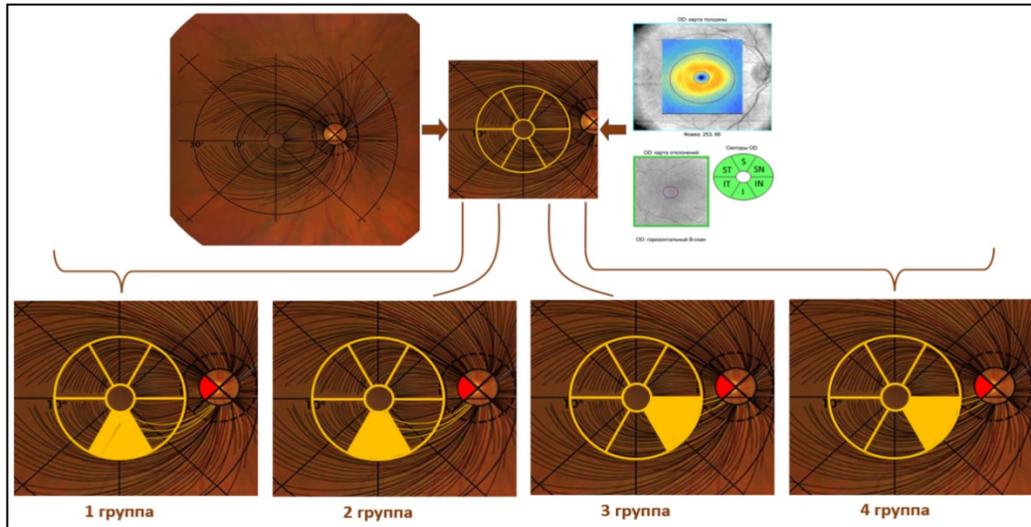


Рисунок 25 — Топографические особенности толщины cpGCL+IPL и cpRNFL в группах исследования

В нашем исследовании значения толщины височного сектора RNFL во всех группах были статистически значимо ниже при наличии ОН в анамнезе (в 1-й группе — на 5,56%, во 2-й — на 35,3%, в 3-й — на 12,12%, в 4-й — на 4,47%), что объясняется возможным дополнительным повреждением папилломакулярного пучка ЗН при ОН, приводящим в итоге к неполной ремиелинизации, следствием которой является развитие нисходящего атрофического процесса с вовлечением осевых цилиндров зрительных волокон, сформированных в височном секторе ДЗН [7]. В совокупности эти факторы могут объяснить топографические особенности изменений RNFL при анализе прогрессирующей потери аксонов при РС.

Необходимо обратить внимание на сравнительный анализ показателей у пациентов 3-й и 4-й групп с разными типами течения РС и приблизительно сопоставимой длительностью заболевания. Так, разница cpGCL+IPL между 3-й и 4-й группами составила 3,53 мкм (5,23%), а cpRNFL — 5,65 мкм (7,17%) (рис. 26). Наибольшее значение потери cpRNFL, вероятнее всего, объясняется воздействием на аксоны комбинированных патофизиологических нарушений, включающим в равной степени влияние как воспалительных, так и нейродегенеративных процессов.

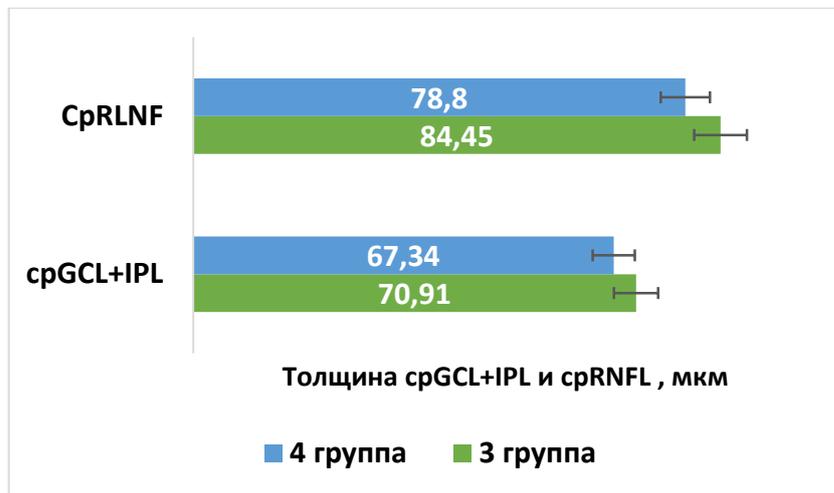


Рисунок 26 — Значения cpGCL+IPL и cpRNFL в 3-й и 4-й группах

Доказательством этого предположения стало изучение взаимосвязи между cpGCL+IPL и cpRNFL, выявившее высокие корреляции у пациентов с РС как с начальными проявлениями ($r = 0,73$, $p < 0,01$), при средней длительности заболевания и перенесенными воспалительными эпизодами ($r = 0,83$, $p < 0,01$), так и после изменения типа течения ($r = 0,81$, $p < 0,01$), что является подтверждением развития нейродегенеративного процесса на различных уровнях поражения вне зависимости от клинического типа течения РС (рис. 27). Кроме того, обнаружены корреляции показателей ЗВП с cpGCL+IPL и cpRNFL. Логично, что наиболее сильные корреляционные взаимосвязи получены в группе с PPC с максимальной длительностью (3-я группа), а минимальные — с наименьшим стажем заболевания (1-я группа), что говорит о постепенном изменении анатомических, структурных и функциональных показателей и постепенном «выравнивании» как структурного, так и функционального дефицита.

Учитывая высокий риск инвалидизации, сопровождающийся выраженностью различных функциональных нарушений, заслуживает внимания и проведенный анализ корреляций между EDSS и структурными показателями сетчатки (табл. 10). Нами выявлены высокие корреляционные взаимосвязи между EDSS и cpGCL+IPL ($r = -0,48$, $p = 0,01$) в группе с большой длительностью РС без ОН (группа 3а) и минимальные у пациентов с ОН с наименьшей длительностью заболевания (2-я группа: $r = -0,26$, $p = 0,05$). Аналогичные результаты получены при анализе взаимосвязей между EDSS и cpRNFL, где максимальное значение

зарегистрировано в группе 3а ($r = -0,52$, $p = 0,01$), а самый слабый показатель — в группе с РС до года без ОН (группа 1а: $r = 0,25$, $p = 0,05$).

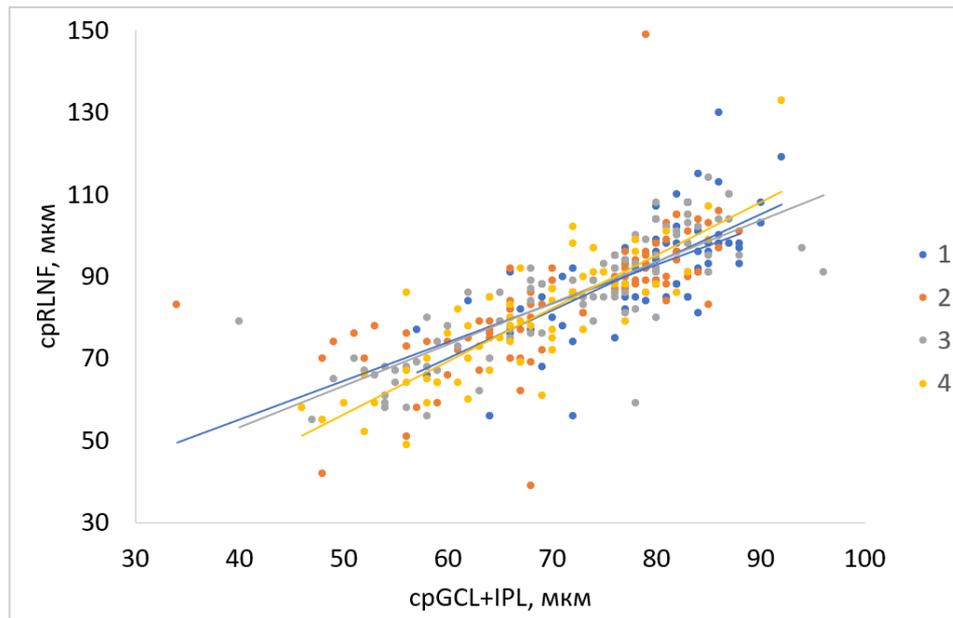


Рисунок 27 — Корреляционные взаимосвязи cpGCL+IPL и cpRNFL в группах исследования

Таким образом, корреляционные взаимосвязи являются яркой иллюстрацией последовательности, согласно которой взаимосвязь структурных показателей сетчатки и EDSS, возникая в группах с минимальной длительностью, постепенно нарастает по мере увеличения продолжительности заболевания и изменения формы течения РС. Необходимо отметить, что в группах без ОН в анамнезе эти корреляционные связи наиболее выражены.

Также значимые корреляционные связи обнаружены между структурными (cpRNFL и cpGCL+IPL) и функциональными (лP100) изменениями (рис. 28, 29) и MD (рис. 30, 31). Относительно сильные корреляции зафиксированы в группах с продолжительным стажем РС. Так, коэффициенты средней силы зафиксированы между cpGCL+IPL, MD и лP100 в группе 3а ($r = -0,53$ и $r = -0,57$, $p < 0,01$, соответственно). Учитывая тесную взаимосвязь cpGCL+IPL и cpRNFL, аналогичные результаты выявлены при анализе корреляций cpRNFL с MD и лP100: наиболее сильные связи в 3-й группе с максимальной длительностью РС. Между cpRNFL, MD и P100 максимальный коэффициент выявлен в группе с ОН ($r = -0,55$, и $r = -0,51$, $p < 0,01$ соответственно). Более выраженная взаимосвязь между MD и

толщиной слоя нервных волокон подчеркивает более значимое влияние перенесенных ОН на данные периметрии, нежели на показатель латентности P100, отражающий потерю аксонов вследствие нейродегенерации.

Таблица 10 — Результаты корреляционного анализа функциональных и структурных показателей

Показатели	Группы (количество глаз)							
	1a (44)	1b (30)	2a (56)	2b (38)	3a (49)	3b (37)	4a (34)	4b (30)
EDSS & срGCL+IPL	-0,28*	-0,26*	-0,32*	-0,28*	-0,48**	-0,43**	-0,32*	-0,36*
EDSS & срRNFL	-0,25*	-0,26*	-0,34*	-0,32**	-0,52**	-0,39**	-0,38**	-0,34**
срGCL+IPL & MD	-0,27**	-0,34	-0,43*	-0,46**	-0,53**	-0,5**	-0,26**	-0,31
срGCL+IPL & лP100	-0,23	-0,24**	-0,35**	-0,38**	-0,57**	-0,55**	-0,36*	-0,38*
срGCL+IPL & срRNFL	0,73*	0,68*	0,51*	0,83*	0,82*	0,79*	0,81*	0,85*
срGCL+IPL & цТХ	0,18	-0,12	0,42**	-0,13	0,21	-0,17**	0,45*	-0,15
срGCL+IPL & ГРФ, ВЯС	-0,27	-0,38	-0,31	-0,37	-0,44**	-0,41**	-0,48*	-0,42**
срGCL+IPL & ГРФ, НЯС	-0,43	-0,48**	-0,36	-0,41	-0,61*	-0,53*	-0,56*	-0,52*
срGCL+IPL & LCD	-0,01	-0,04	-0,04	-0,11	-0,27*	-0,16	-0,15	-0,09
срGCL+IPL & LCT	0,13	0,15	0,12	0,13	0,09	0,19	0,13	0,16
срRNFL & MD	-0,16	-0,19	-0,44**	-0,42**	-0,55*	-0,34*	-0,31*	-0,36*
срRNFL & лP100	-0,31	-0,27**	-0,31**	-0,38**	-0,51*	-0,54*	-0,33	-0,3
срRNFL & цТХ	0,32**	-0,09	0,49**	-0,21	0,02	-0,25	0,33**	-0,08
срRNFL & ГРФ, ВЯС	-0,33**	-0,27	-0,32	-0,31	-0,4**	-0,44**	-0,39	-0,41**
срRNFL & ГРФ, НЯС	-0,51**	-0,48**	-0,52*	-0,52*	-0,57*	-0,53**	-0,55*	-0,51*
срRNFL & LCD	-0,18	-0,15	-0,13	-0,23	-0,27	-0,32*	-0,3*	-0,29*
срRNFL & LCT	0,11	0,08	0,23*	0,18	0,06	0,15	0,12	0,1

Примечание: * $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы).

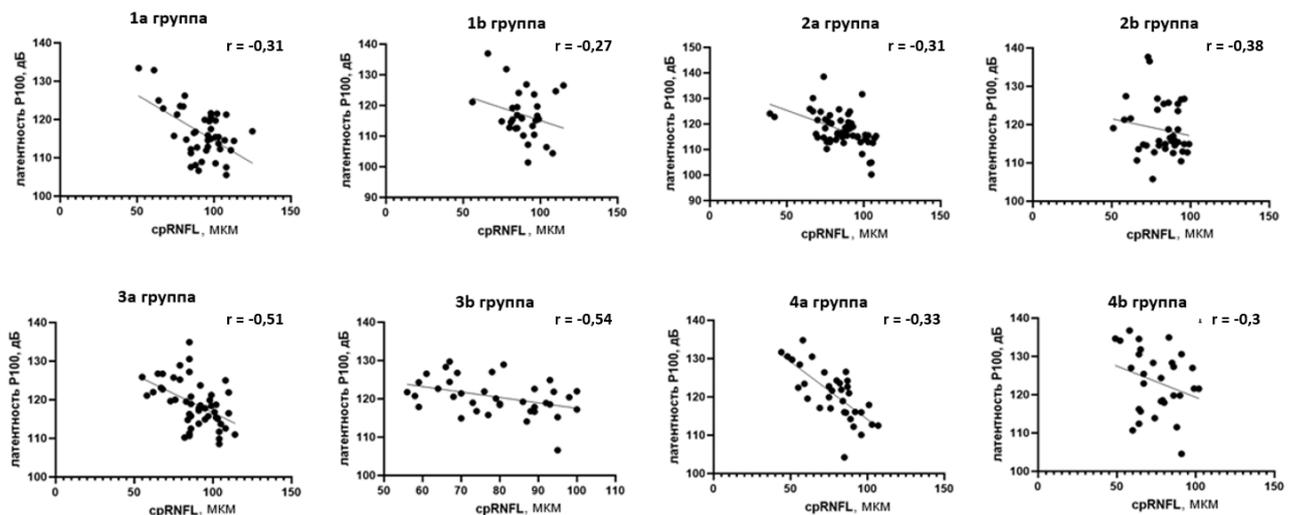


Рисунок 28 — Корреляционные взаимосвязи срRNFL с латентностью P100 в группах исследования

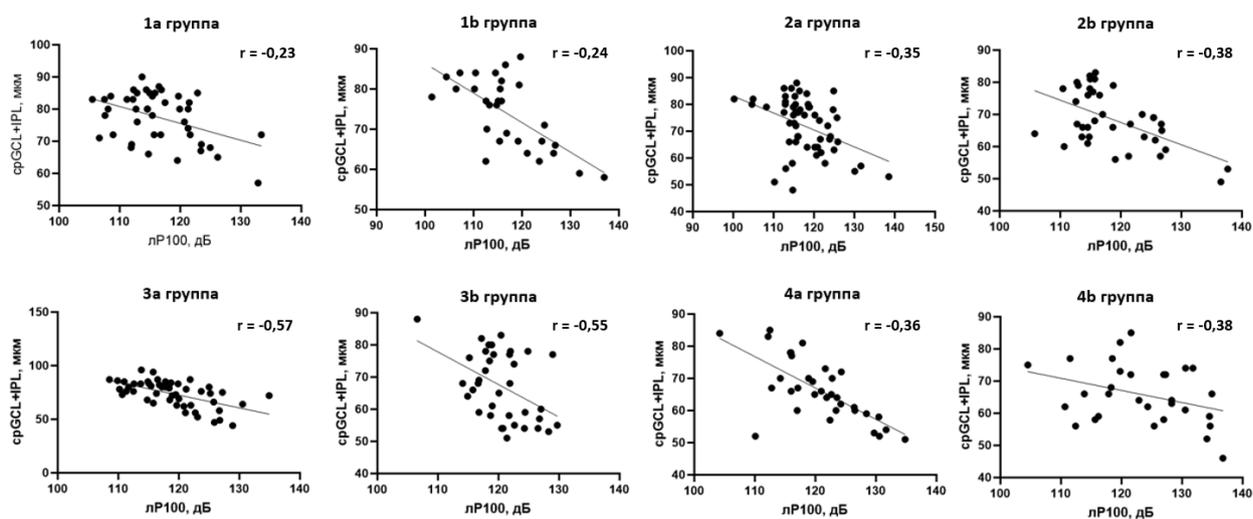


Рисунок 29 — Корреляционные взаимосвязи срGCL+IPL с латентностью P100 в группах исследования

Полученные нами данные согласуются с недавним исследованием А. Eklund et al., изучавших структурные изменения и показатели ЗВП у пациентов с ВПРС [108]. Авторы выявили более сильные взаимосвязи срRNFL и срGCL+IPL с лP100 у всех пациентов с перенесенным ОН в анамнезе по сравнению с группой без ОН. Авторы показали, что ЗВП наряду с ОКТ являются высокочувствительными методами для диагностики клинического или субклинического ОН, при этом технология определения ЗВП в 81% случаев, а определение срRNFL методом ОКТ в 60% случаев показывают диагностическую чувствительность обнаружения ОН не менее чем за 6 месяцев до исследования. R. Piedrabuena et al. у пациентов с РРС также показали значимую корреляцию между снижением толщины срRNFL, увеличением лP100 и более высоким значением EDSS [125].

Таким образом, изучение структурных изменений с помощью метода ОКТ позволило получить дополнительную информацию о патофизиологических механизмах, участвующих в развитии рассеянного склероза. Проведенный анализ дал возможность визуализации нейрональных и немиелинизированных аксональных слоев сетчатки, объективного количественного измерения изменения толщины и объема клеточных потерь, которые позволили подтвердить нейродегенеративный характер происходящих изменений.

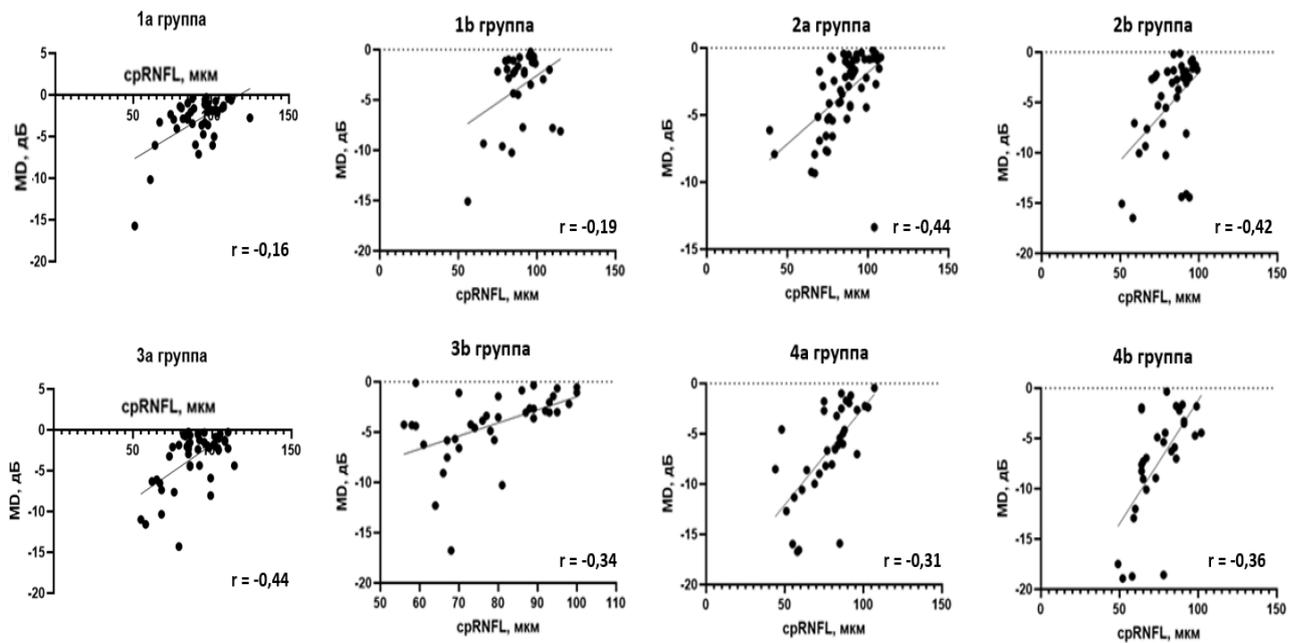


Рисунок 30 — Корреляционные взаимосвязи cpRNFL с MD в группах исследования

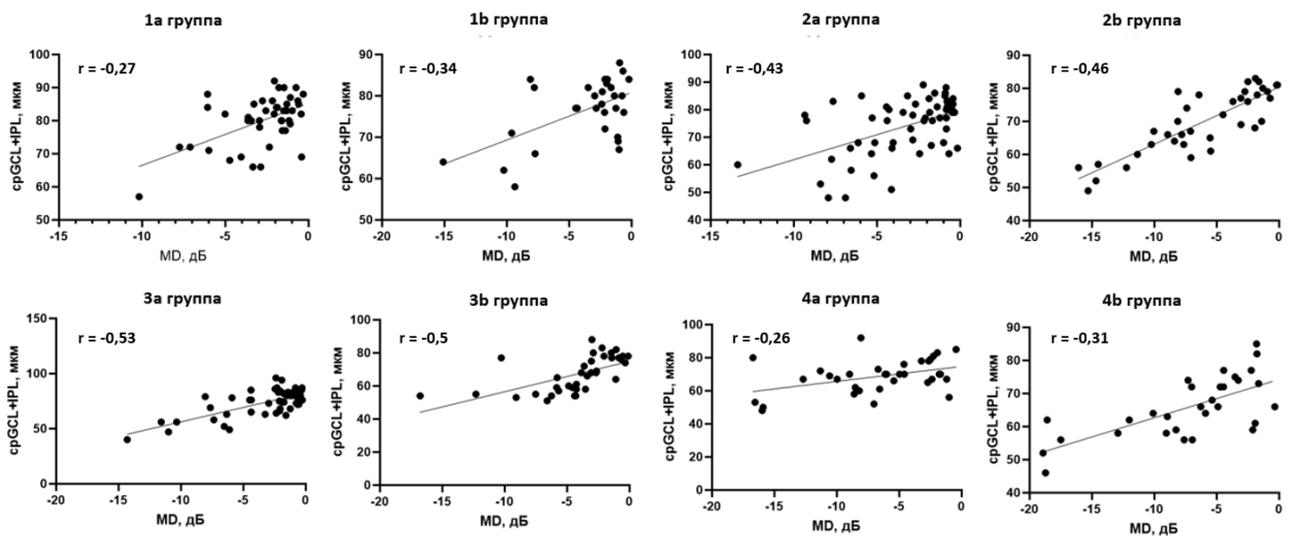


Рисунок 31 — Корреляционные взаимосвязи cpGCL+IPL и MD в группах исследования

Патологический механизм уменьшения cpRNFL и cpGCL+IPL у пациентов с РС (как с предшествующим ОН, так и без него) до сих пор остается дискуссионным. У пациентов с предшествующим ОН наиболее вероятным объяснением является потеря аксонов вследствие ретроградной дегенерации после ОН. В группах пациентов, у которых не было клинического ОН, потеря RNFL и GCL+IPL может быть вызвана как ретроградной дегенерацией после легкого субклинического течения ОН, так и первичной дегенерацией нейронов вследствие РС [31], при этом

не исключено непосредственное воздействие воспалительного процесса. Ряд исследователей предполагают, что повреждение зрительной лучистости вследствие транссинаптической дегенерации может привести к потере ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. Так, M. Puthenparampil et al. обнаружили обратную корреляцию между толщиной височного сектора RNFL и объемом поражения ипсилатеральной ЗЛ белого вещества головного мозга ($r = -0,7, p < 0,05$) у пациентов с РС без ОН [157]. Кроме того, авторами отмечена обратная корреляция между толщиной назального сектора RNFL и объемом поражения белого вещества контрлатеральной ЗЛ ($r = -0,8, p < 0,01$).

Таким образом, полученные результаты говорят в пользу значительного прогрессирующего повреждения нейронов и аксонов, возникающего на самых ранних стадиях РС, что подтверждает необходимость раннего терапевтического вмешательства для предотвращения дальнейшего прогрессирования процесса и развития грубых функциональных изменений.

Структурные изменения решетчатой пластинки склеры

Возможности методов мультимодальной визуализации принципиально изменили подходы и привлекли внимание к изучению структурных изменений решетчатой пластинки склеры, которая представляет собой важный слой глиальной ткани в виде паутины, поддерживающей аксоны ганглиозных клеток сетчатки, позволяющей доставлять питательные вещества и кислород. Одним из значимых структурных маркеров является изучение ее глубины и толщины. Изменение основных параметров представлено на рис. 32.

Известны данные об истончении LC у пациентов с глаукоматозной нейропатией ЗН [55]. В нашем исследовании среди характеристик LC максимальное значение глубины зафиксировано в группе 3b с максимальной длительностью PPC ($LCD = 400,2 \pm 104,0$ мкм), а минимальное — в группе 2a ($LCD = 302,05 \pm 72,18$ мкм), при этом максимально истонченная LC зафиксирована в группе 1b ($LCT = 207,53 \pm 36,35$ мкм), а наибольшая ее толщина — в группе 3a — ($LCT = 242,57 \pm 46,35$ мкм) (рис. 33).

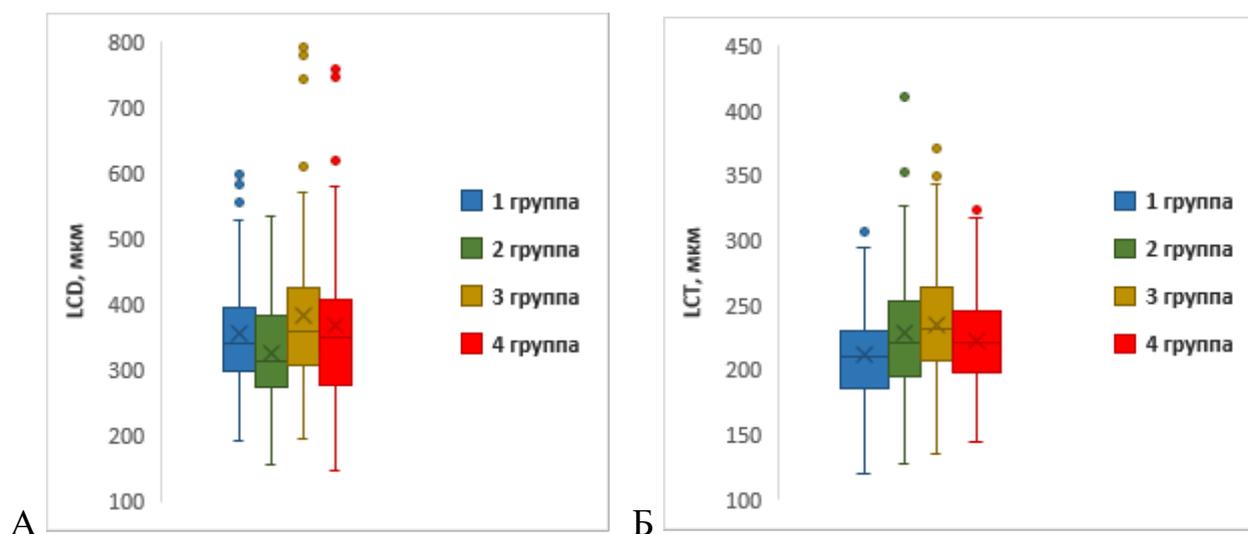


Рисунок 32 — Распределение глубины (А) и толщины (Б) решетчатой пластинки в группах исследования

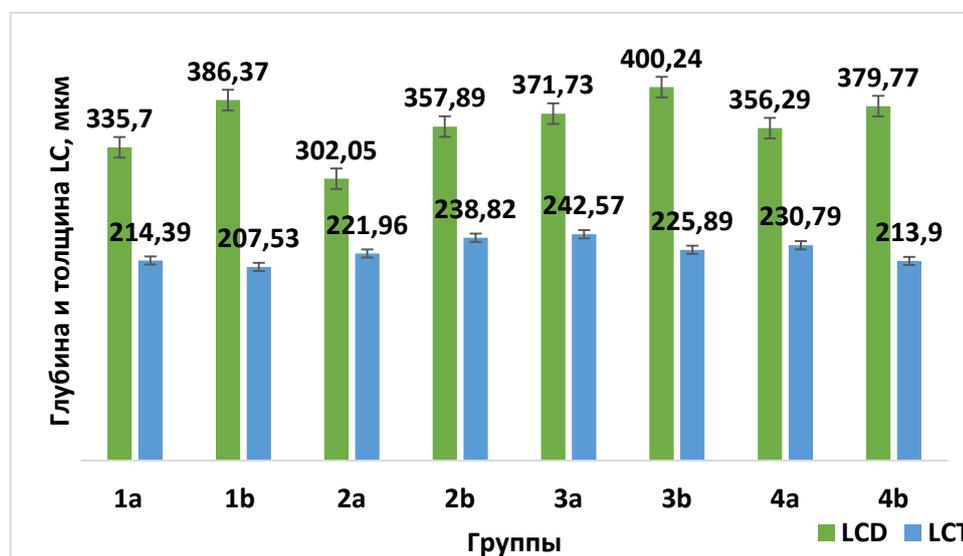


Рисунок 33 — Структурные показатели LC в группах исследования

Минимальная толщина LC в группе с недавним ОН в анамнезе может быть объяснена частичной компрессией решетчатой пластинки увеличенными аксонами ганглиозных клеток сетчатки, формирующих зрительный нерв. Полученные результаты подтверждают опубликованные данные N.G. Strouthidis et al. и С.F. Burgoyne et al., сообщивших о повреждении LC и связанной с ней потерей RNFL [94; 154]. М. С. Наматси et al. показали изменение толщины LC в группах пациентов с РС, связь со снижением показателей ЗВП и наличие корреляций этих изменений с толщиной RNFL в носовом, нижнем и височном секторах [33]. Изучение толщины LC в группах наших пациентов подтвердило результаты

предыдущих исследований, диагностировавших значимое увеличение ее глубины и снижение толщины по мере прогрессирования заболевания с максимальным значением в группе с перенесенным ОН. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследование параметров LC, через которую осуществляется транспорт питательных веществ и кислорода, могут быть полезны в качестве прогностического индикатора течения нейродегенеративного процесса и дополнительного повреждающего действия ОН на течение РС у пациентов.

Анализ наличия гиперрефлективных фокусов

Одним из биомаркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение при заболеваниях сетчатки, определяемых с помощью ОКТ, является наличие ГРФ. Визуализация ГРФ открывает новую возможность неинвазивного исследования проникновения активированной микроглии посредством иммунных клеток в немиелинизированную часть ЦНС. Проведенный анализ показал наличие ГРФ во всех группах исследования на уровне как НЯС, так и ВЯС (табл. 11).

Необходимо отметить, что во внутреннем ядерном слое в зависимости от длительности и типа течения заболевания, а также наличия в анамнезе ОН отмечено увеличение количества ГРФ от единичных случаев (27,27%) при дебюте РРС до 84,21% при стаже заболевания до 10 лет и 100% при стаже более 10 лет. При этом максимальное количество ($7 \pm 2,87$) диагностировано при РС с вторично-прогрессирующим течением (рис. 34).

Аналогичные изменения прослежены и в НЯС: при дебюте РС ГРФ диагностированы в единичных случаях (9,1%), но по мере увеличения длительности заболевания частота обнаружения и количество прогрессивно увеличиваются, достигая 80,1% при стаже до 10 лет и 100% при ВПРС.

Наличие ОН в анамнезе также являлось фактором, достоверно влияющим на частоту их обнаружения и количество по данным ОКТ: при РРС до 10 лет ГРФ на уровне ВЯС встречались в среднем на $4,8 \pm 1,9\%$ чаще в группах с ОН, а на уровне НЯС — на $6,1 \pm 2,5\%$ чаще в группах с РРС с ОН в анамнезе. Необходимо отметить, что если двустороннее наличие ГРФ на уровне ВЯС наблюдалось в единичных

случаях у пациентов 1-й и 2-й групп (13,33% и 21,05%), то при стаже заболевания более 10 лет в сочетании с ОН и в группах ВПРС — в 100% случаев.

Таблица 11 — Сравнительный анализ наличия ГРФ в группах исследования

Наличие ГРФ	Группы (количество глаз)											
	1a (44)	1b (30)	p 1a/1b	2a (56)	2b (38)	p 2a/2b	3a (49)	3b (37)	p 3a/3b	4a (34)	4b (30)	p 4a/4b
<i>Внутренний ядерный слой (ВЯС)</i>												
0	32 (72,7%)	19 (63,3%)	0,04	10 (17,9%)	6 (15,8%)	0,03	0	0		0	0	
1–3, n глаз	12 (27,3%)	8 (26,7%)	0,01	23 (41,1%)	11 (29,0%)	0,01	11 (22,5%)	8 (21,6%)	0,005	2 (5,9%)	4 (13,3%)	0,006
3–5, n глаз	0	3 (10,0%)	0,04	12 (21,4%)	13 (34,2%)	0,01	18 (36,7%)	11 (29,7%)	0,02	17 (50%)	11 (36,7%)	0,02
5–10, n глаз	0	0	0,04	11 (19,6%)	8 (21,1%)	0,03	20 (40,8%)	18 (48,7%)	0,03	15 (44,1%)	15 (50,0%)	0,01
Одност. ГРФ, n пациентов	12 (54,5%)	11 (73,3%)	0,02	25 (89,3%)	15 (79,0%)	0,01	1 (4,0%)	0	0	0	0	
Двуст. ГРФ, n пациентов	0	0		3 (10,7%)	4 (21,1%)	0,03	24 (96,0%)	19 (100%)	0,008	17 (100%)	15 (100%)	0,005
<i>Наружный ядерный слой (НЯС)</i>												
0	40 (90,9%)	24 (80,0%)	0,03	11 (19,6%)	9 (23,7%)	0,03	9 (18,4%)	5 (13,5%)	0,01	0	0	
1–3, n глаз	3 (6,2%)	5 (16,7%)	0,04	20 (35,7%)	9 (23,7%)	0,04	12 (24,5%)	12 (32,4%)	0,02	8 (23,5%)	8 (26,7%)	0,01
3–5, n глаз	1 (2,3%)	1 (3,3%)	0,02	12 (21,4%)	10 (26,3%)	0,01	11(22,5 %)	8 (21,6%)	0,04	12 (35,3%)	10 (33,3%)	0,008
5–10, n глаз	0	0		13 (23,2%)	10 (26,3%)	0,04	17 (34,7%)	12 (32,4%)	0,03	14 (41,9%)	12 (40,0%)	0,02
Одност. ГРФ, n пациентов	0	2 (13,3%)	0,02	13 (23,2%)	8 (21,1%)	0,01	6 (12,2%)	4 (10,8%)	0,006	0	0	
Двуст. ГРФ, n пациентов	2 (4,55%)	2 (13,3%)	0,01	20 (35,7%)	7 (18,4%)	0,01	14 (28,6%)	12 (34,4%)	0,01	17 (100%)	15 (100%)	0,01

Примечание: данные статистически значимы.

В настоящее время наиболее признанным мнением, учитывая специфические морфологические особенности, является то, что ГРФ состоят из кластеров активированной и пролиферирующей микроглии.

M. Wang et al. показали триггерное влияние микроглии вместе с клетками Мюллера в запуске воспаления, о чем свидетельствует умеренная связь между ГРФ и маркерами воспаления (интерлейкином-8 и молекулами клеточной адгезии-1) во внутриглазной жидкости и в спинномозговой жидкости у пациентов с РС [16].

Исследования E. Pilotto et al. и M. Pengo et al. сосредоточили внимание на локализации ГРФ во внутренних слоях сетчатки (ВЯС) [78]. Наше исследование также демонстрирует увеличение числа ГРФ во внутренних слоях сетчатки у пациентов с РС во всех группах, но в зависимости от длительности и тяжести

течения заболевания нами зарегистрировано их наличие и на уровне НЯС. При этом количество ГРФ коррелировало с тяжестью заболевания и наличием ОН в анамнезе.

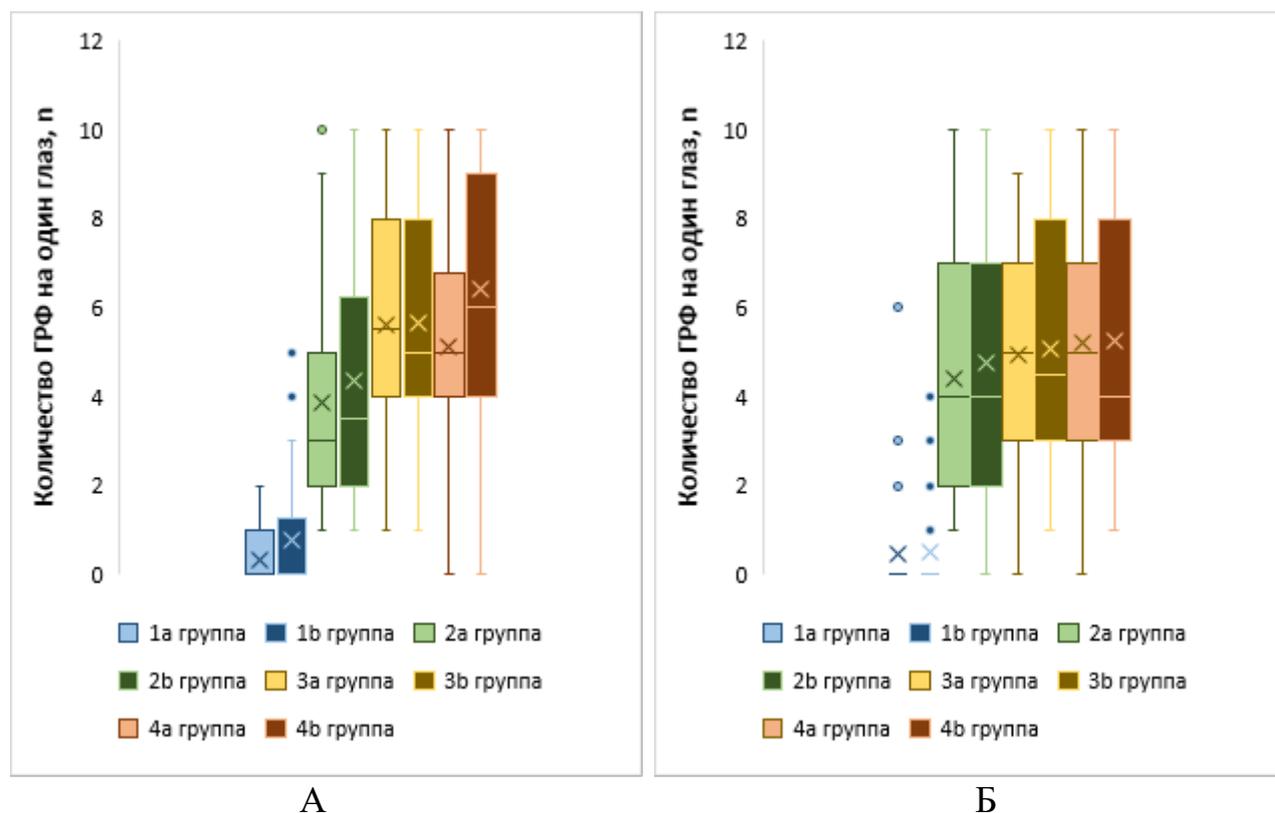


Рисунок 34 — Диапазон количества ГРФ на уровне ВЯС (А) и НЯС (Б) в группах исследования

С полученными нами данными согласуются результаты исследования M.F. Schmid et al., которые впервые продемонстрировали повышенное количество ГРФ в гипорефлективном и аваскулярном НЯС сетчатки, по сравнению со здоровыми субъектами, в которых такие фиксированные элементы отсутствовали [77]. Анатомическое распределение и точное расположение ГРФ в конкретных слоях сетчатки могут различаться на разных стадиях заболевания у пациентов с РС. Так, в исследовании E. Pilotto et al. проводился анализ наличия фокусов в группе из 46 пациентов с РС с очень короткой продолжительностью заболевания (2,5 месяца: диапазон 0–15 месяцев). Авторы выявили наличие ГРФ в ВЯС ($p < 0,0001$), а также фокусы на уровне НЯС как у пациентов с РС, так и у группы здорового контроля, но полученные данные не были статистически значимыми ($p = 0,94$) [78]. Визуализация наличия ГРФ в НЯС имеет свои преимущества, учитывая отсутствие сосудов, что исключает возможные артефакты и некорректную интерпретацию данных, а также

свидетельствует о возможном влиянии хронического воспаления на активацию микроглии, увеличение количества и топографическое смещение ГРФ. Аналогично заслуживает внимания, что в ранее опубликованных исследованиях у пациентов с РС, несмотря на наличие ГРФ, толщина ретинальных слоев и объем сетчатки не отличались от группы здорового контроля ни в макулярной, ни в перипапиллярной областях, что, видимо, может быть связано с небольшим стажем заболевания и исключением пациентов с ОН или предшествующими его субклиническими проявлениями, чтобы не накладывались изменения микроглии в сетчатке, вызванные воспалением ЗН. Большинство исследователей показала редукция ЦТС, атрофия слоя ганглиозных клеток сетчатки и слоя нервных волокон на поздних стадиях РС даже в глазах, не имеющих в анамнезе ОН [17]. В проведенном нами исследовании аналогично не выявлено несоответствия средним нормативным показателям в группе пациентов с дебютом РС без ОН ($\text{cpGCL+IPL} = 80,0 \pm 8,91$ мкм, $\text{cpRNFL} = 93,59 \pm 11,39$, мкм), но по мере увеличения длительности заболевания в группе с вторично-прогрессирующим течением после перенесенных ОН зарегистрировано максимальное уменьшение этих параметров. Полученные результаты актуальны для разработки будущих протоколов ОКТ-сканирования, направленных на точную идентификацию и отслеживание тонких изменений количества и распределения ГРФ у пациентов с РС и изучения их роли в патогенезе и прогрессировании заболевания.

3.1.3. Анализ микроциркуляторных показателей ДЗН и сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом

Одной из важнейших задач нашего исследования стало изучение ретинального и хориоидального кровообращения, которое может рассматриваться как альтернативная количественная мера повреждения ЗН и сетчатки, учитывая корреляции между выраженностью дегенеративных изменений и уровнем перфузии при ряде НДЗ.

Учитывая важное прогностическое значение, наряду со структурными и функциональными изменениями нами проанализирована центральная толщина

хориоидеи, и выявлены наиболее высокие значения на ранних стадиях, что подтверждает патогенетическую значимость воспалительного процесса развития РС. Максимальная цТХ наблюдалась в группе с длительностью РС менее года с ОН в анамнезе ($340,23 \pm 53,45$ мкм), а минимальная — в группе с ВПРС без ОН в анамнезе ($260,71 \pm 81,15$ мкм) (рис. 35). В исследовании A. Masala et al., прицельно изучавших цТХ у пациентов с РС с ОН в анамнезе и без него в сравнении с группой здорового контроля, было выявлено увеличение цТХ у всех пациентов с РС, однако оно не являлось статистически значимым [43]. Кроме того, авторы отметили, что в глазах с ОН в анамнезе увеличение цТХ было еще более выраженным, чем при его отсутствии, и эти изменения отрицательно коррелировали с изменениями толщины *срRNFL* ($p < 0,05$). Разница в полученных результатах может объясняться меньшей выборкой, а также небольшой длительностью РС у пациентов, что может быть сопоставимо в нашем исследовании с 1-й группой. Нами были выявлены средние корреляции между *срRNFL* и цТХ, при этом в группах с ОН корреляции имели по большей части обратный характер, достигая максимума в группах РРС с наличием ОН в анамнезе и максимальной длительностью заболевания (группа 3а: $r = -0,17$, $p = 0,01$), что косвенно подчеркивает воспалительную природу увеличения цТХ.

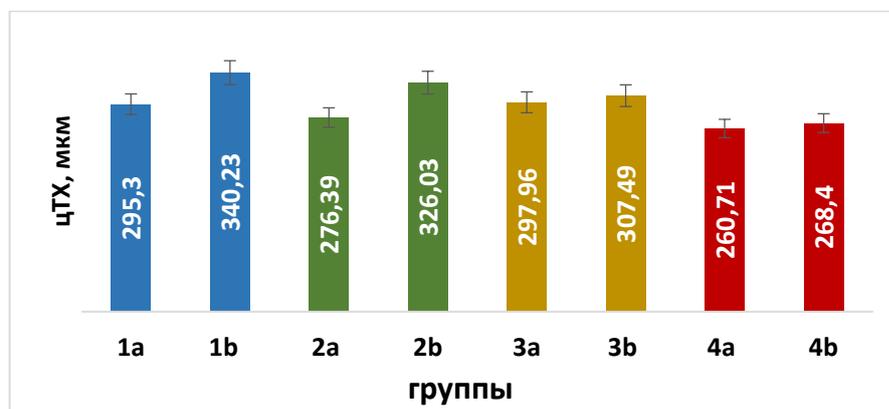


Рисунок 35 — Показатели цТХ в группах исследования

Наш анализ цТХ показал увеличение последней во всех группах с ОН с постепенным снижением по мере длительности заболевания. Данные изменения хорошо отражают динамику патогенеза РС: происходящая постепенная ретроградная нейродегенерация ганглиозных клеток и их аксонов приводит к обеднению сосудистой системы хориоидеи, выражаясь в уменьшении толщины

последней, что четко просматривается по мере увеличения длительности РС и переходе его во вторично-прогрессирующий тип. При этом во всех группах с ОН вследствие активного воспалительного процесса, обусловленного проникновением аутоиммунных клеток в микроваскулярную систему глаза ретроградно по аксонам ЗН через слои нервных волокон сетчатки и ганглиозных клеток к глубже лежащим ретинальным слоям и сосудистой оболочке, нами диагностировано увеличение цТХ. Необходимо обратить внимание на аналогичные результаты E. Esen et al., которые также определили снижение толщины хориоидеи, коррелирующее с длительностью заболевания, однако авторы не выявили зависимости от наличия ОН [62].

Учитывая наличие выраженных структурных изменений ДЗН, важным направлением нашего исследования стало исследование его кровоснабжения (табл. 12). В настоящее время мы не нашли опубликованных работ, оценивающих плотность сосудов ДЗН у пациентов с РС. Однако данный показатель уже показал свою перспективность в изучении другого нейродегенеративного заболевания — глаукомы. S. Moghimi et al. показали связь ишемии зрительного нерва и снижения глазного кровотока с патогенезом и прогрессированием глаукомной оптической нейропатии [96]. Учитывая нейродегенеративные изменения, лежащие в патогенезе как глаукомы, так и РС, предоставляется перспективным изучение VD ДЗН в качестве одного из биомаркеров РС.

Минимальные значения микроциркуляции ДЗН зафиксированы в группах с наибольшей длительностью РС (VD ДЗН по группам: 3 — $0,372 \pm 0,16 \text{ мм}^2$; 3а — $0,394 \pm 0,052 \text{ мм}^2$, 3б — $0,361 \pm 0,094 \text{ мм}^2$) (рис. 36). Сравнительный анализ VD ДЗН на рисунке демонстрирует отсутствие диагностической значимости показателя при дебюте и небольшом стаже РС, но в группах с длительным течением и разными патогенетическими вариантами развития наблюдается статистически значимое снижение перфузии, которое, вероятнее всего, обусловлено большим количеством перенесенных воспалительных эпизодов, каждый из которых приводит к постепенному изменению морфологии сосудов, в частности, к фиброзированию и гиалинизированию, результатом которых является обеднение микроциркуляции как начальное проявление еще субклинического нейродегенеративного процесса.

Таблица 12 — Сравнительный анализ показателей микроциркуляции перипапиллярной области и ДЗН в группах исследования (M±s)

Показатели	Группы (количество глаз)																		
	1 (74)	1a (44)	1b (30)	p 1a/1b	2 (94)	2a (56)	2b (38)	p 2a/2b	p 1/2	3 (86)	3a (49)	3b (37)	p 3a/3b	p 1/3	4 (64)	4a (34)	4b (30)	p 4a/4b	p 3/4
ppPD в. (%)	43,6 ±2,5	44,1 ±1,9	42,9 ±3,2	0,01	43,6 ±2,5	44,0 ±2,2	43,0 ±2,9	0,04	0,02	43,8 ±3,0	44,0 ±2,7	43,5 ±3,5	0,01	0,02	42,8 ±3,7	43,2 ±3,5	42,3 ±3,8	0,005	0,004
ppPD н. (%)	45,2 ±2,1	45,2 ±1,9	45,2 ±2,4	0,04	44,9 ±2,6	45,3 ±2,2	44,4 ±3,0	0,02	0,01	44,8 ±2,7	44,9 ±2,7	44,6 ±2,8	0,03	0,05	44,3 ±3,5	44,3 ±2,6	44,2 ±4,3	0,02	0,001
ppPD нос. (%)	43,9 ±1,9	44,1 ±1,9	43,6 ±1,9	0,02	43,5 ±2,1	43,8 ±2,3	43,2 ±1,9	0,02	0,04	43,6 ±5,1	43,4 ±6,3	43,9 ±3,2	0,007	0,03	43,7 ±3,2	43,8 ±3,1	43,5 ±3,2	0,01	0,01
ppPD вис. (%)	47,3 ±2,7	47,3 ±2,6	46,9 ±2,9	0,007	46,6 ±3,4	47,4 ±3,2	45,5 ±3,5	0,03	0,04	45,8 ±4,1	46,1 ±3,7	45,4 ±4,6	0,02	0,05	45,5 ±4,0	45,6 ±3,6	45,4 ±4,44	0,007	0,01
ppwiPD (%)	45,0 ±1,6	45,3 ±1,2	44,7 ±1,9	0,01	44,7 ±1,9	45,1 ±1,6	44,0 ±2,2	0,05	0,03	44,6 ±2,4	44,7 ±2,1	44,4 ±2,9	0,008	0,01	44,2 ±2,8	44,2 ±2,5	44,1 ±3,1	0,01	0,02
ppF в.	0,44 ±0,03	0,45 ±0,03	0,43 ±0,03	0,009	0,43 ±0,03	0,44 ±0,03	0,43 ±0,03	0,03	0,02	0,43 ±0,03	0,44 ±0,03	0,42 ±0,04	0,01	0,02	0,41 ±0,04	0,42 ±0,03	0,4 ±0,05	0,01	0,01
ppF н.	0,44 ±0,03	0,45 ±0,03	0,43 ±0,03	0,03	0,44 ±0,03	0,44 ±0,03	0,43 ±0,04	0,01	0,04	0,43 ±0,04	0,44 ±0,03	0,42 ±0,04	0,03	0,03	0,42 ±0,04	0,43 ±0,03	0,4 ±0,05	0,008	0,007
ppF нос.	0,46 ±0,04	0,47 ±0,04	0,44 ±0,04	0,02	0,45 ±0,04	0,45 ±0,04	0,45 ±0,04	0,009	0,05	0,44 ±0,04	0,45 ±0,04	0,43 ±0,05	0,02	0,01	0,42 ±0,05	0,43 ±0,04	0,41 ±0,05	0,002	0,02
ppF вис.	0,47 ±0,04	0,48 ±0,04	0,46 ±0,04	0,007	0,46 ±0,04	0,47 ±0,04	0,45 ±0,05	0,02	0,01	0,45 ±0,05	0,46 ±0,05	0,43 ±0,06	0,01	0,04	0,43 ±0,05	0,44 ±0,04	0,41 ±0,05	0,01	0,03
ppwiF	0,46 ±0,04	0,46 ±0,03	0,44 ±0,04	0,02	0,45 ±0,04	0,45 ±0,03	0,44 ±0,04	0,01	0,02	0,44 ±0,04	0,45 ±0,04	0,43 ±0,04	0,005	0,01	0,42 ±0,04	0,43 ±0,03	0,41 ±0,05	0,007	0,009
VD ДЗН, мм ²	0,39 ±0,16	0,37 ±0,03	0,42 ±0,11	0,02	0,43 ±0,08	0,48 ±0,05	0,42 ±0,12	0,01	0,03	0,37 ±0,2	0,39 ±0,05	0,36 ±0,09	0,007	0,01	0,43 ±0,07	0,45 ±0,15	0,43 ±0,06	0,004	0,007

Примечание: данные статистически значимы.

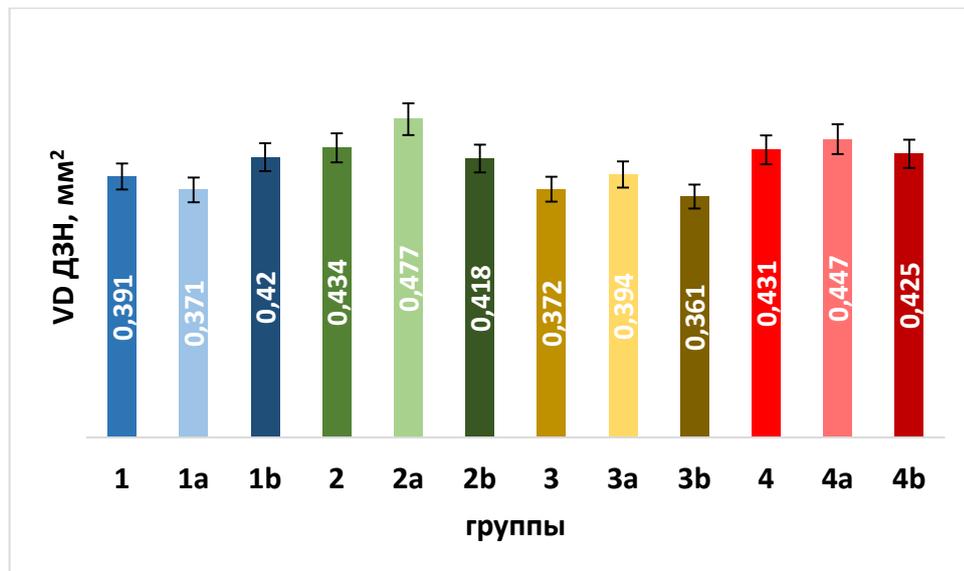


Рисунок 36 — Показатели VD ДЗН в группах исследования

Важно отметить, что значения VD ДЗН в группе с ВПРС имели значимо более высокие показатели, чем в группе с PPC со схожей длительностью (Δ 3-й и 4-й групп — $0,059 \text{ мм}^2$), причиной разницы могут являться хронические гипоперфузия и гипоксия, характерные для вялотекущих нейродегенеративных процессов при прогрессирующем течении, приводящем к формированию вторичного усиления микроциркуляции. Внутригрупповая Δ VD ДЗН представлена следующим образом: 1-я группа — $0,049 \text{ мм}^2$ (8,83%), 2-я — $0,059 \text{ мм}^2$ (4,11%), 3-я — $0,033 \text{ мм}^2$ (9,14%), 4-я — $0,022 \text{ мм}^2$ (5,18%). Во всех группах наибольшее снижение микроциркуляции выявлено у пациентов, перенесших ОН, за исключением группы 1b (VD ДЗН = $0,42 \pm 0,11 \text{ мм}^2$), с минимальным периодом после перенесенного ОН ($0,75 \pm 0,26$ лет). В этой группе усиление микроциркуляции ДЗН объясняется остаточными воспалительными явлениями.

В нашем исследовании выявлено достоверное преимущественное снижение перфузии на уровне ПКС. Полученные результаты согласуются с данными N. Feucht et al. [115]. Возможным объяснением являются анатомические особенности кровоснабжения ДЗН, так как перфузия RNFL и GCL+IPL осуществляется ПКС.

Анализ микроциркуляции перипапиллярной области представлен в табл. 12 и на рис. 37.

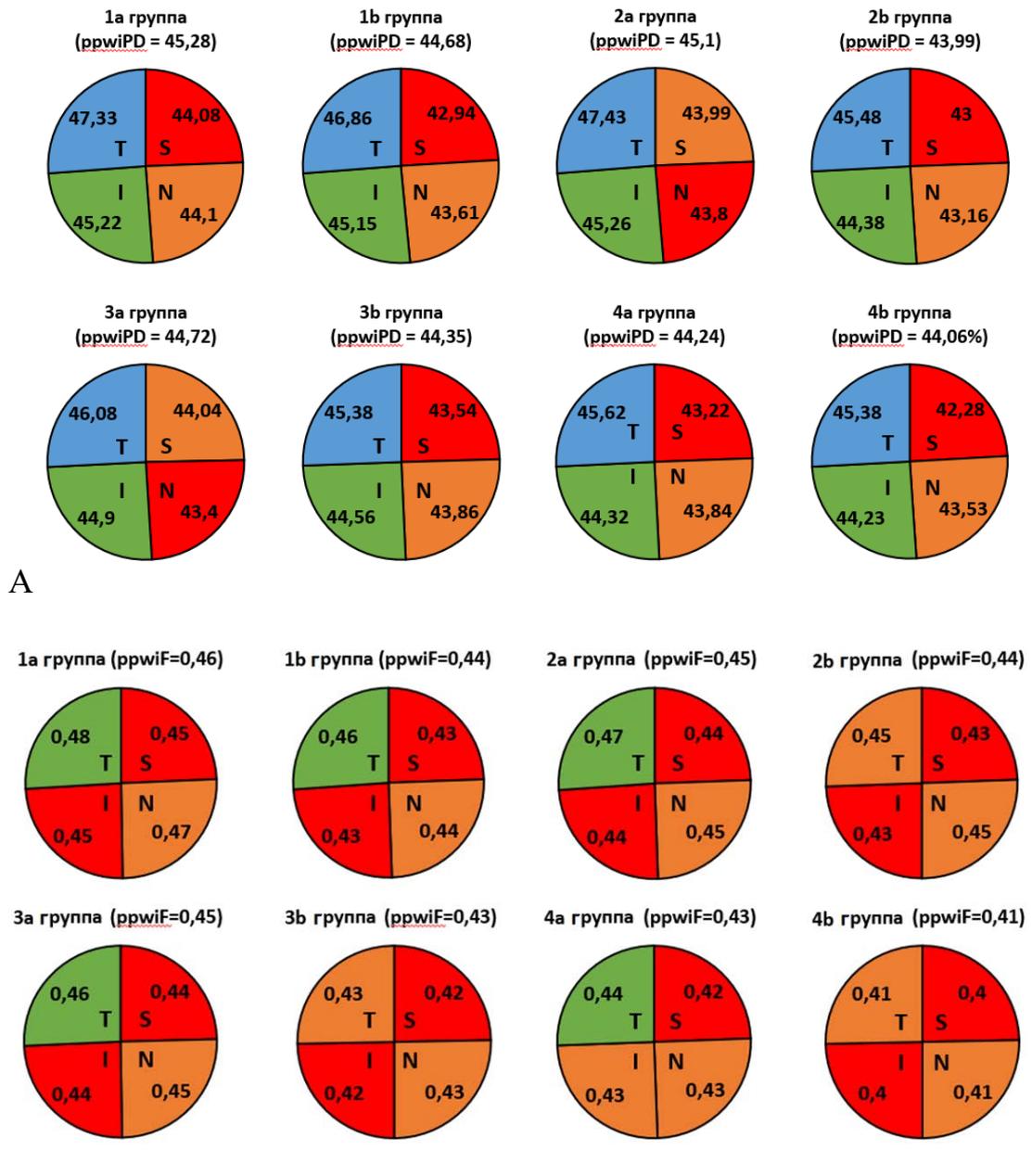


Рисунок 37 — Секторальный анализ (сравнение внутри групп) ppPD, % (А), ppwiF (Б): S — верхний, N — назальный, I — нижний, T — височный секторы; цветовое распределение от максимальной до минимальной перфузии: синий → зеленый → оранжевый → красный

При внутригрупповом анализе ppwiPD наименьшие значения выявлены у пациентов с ОН, в частности, самое выраженное обеднение микроциркуляции — в группе 4b ($44,06 \pm 3,09\%$). Топографически наиболее страдающим сектором является верхний (кроме групп 2a и 3a, где минимальные показатели зафиксированы в носовом секторе: $43,8 \pm 2,25\%$ и $43,4 \pm 6,25\%$ соответственно). Группы с ВПРС также имели наименьший показатель ppwiF (4-я группа — $0,42 \pm 0,04$) с наиболее

выраженным уменьшением в подгруппах с ОН (группа 4b — $0,41 \pm 0,05$). Снижение показателей, определяющих развитие гипоперфузии по мере прогрессирования РС и тяжести его течения, наиболее выраженное у пациентов с ОН в анамнезе, является подтверждением уменьшения потребности сетчатки в кислороде и кровоснабжении при прогрессирующих нейродегенеративных процессах. Все микроциркуляторные изменения с высокой силой коррелировали с *срGCL+IPL* во всех группах исследования, самая сильная связь зарегистрирована с показателями перфузии перипапиллярной области (см. табл. 14).

Аналогичные результаты получены при анализе взаимосвязей гемодинамики с *срRNFL*, где также наибольшие значения обнаружены для характеристик перипапиллярной области. Выявлены высокие корреляционные коэффициенты с *срGCL+IPL* и *срRNFL*, которые могут свидетельствовать об обеднении микроциркуляции вследствие потери ретинальной ткани, а также прогредиентно текущих ишемических механизмах.

Значения МО также коррелировали с микроваскулярными показателями практически во всех группах, с наибольшими результатами корреляции между макулярным объемом и микроциркуляцией перипапиллярной области. Высокая корреляционная связь между МО и индексом циркуляции подтверждает снижение скорости и интенсивности кровотока в области ДЗН при снижении перфузии сетчатки.

В систематическом обзоре S. Mohammadi et al., проанализировавших результаты 18 исследований, включавших измерения ОКТА и анализ количественных показателей у пациентов с РС, обобщены данные о снижении плотности сосудов и плотности перфузии ДЗН и макулярной области [116].

В нашем исследовании получены аналогичные результаты и констатировано прогрессивное уменьшение показателей по мере развития заболевания и перехода в более тяжелый тип течения с минимальными значениями у пациентов с ВПРС и наибольшей выраженностью в подгруппе с ОН. E. García-Martín et al., проводившие пятилетнее наблюдение за пациентами с РС, обнаружили, что слой нервных волокон сетчатки и слой ганглиозных клеток, измеренный перипапиллярно,

тоньше, особенно в височной и верхней областях, что позволяет предположить наличие взаимосвязи между уменьшением значения в височном и верхнем секторах и снижением плотности перфузии и плотности сосудов ПКС [39]. Нами также показано снижение толщины *срRNFL* и *срGCL+IPL* у пациентов с РС, особенно при наличии ОН в анамнезе. Снижение плотности сосудов в ПКС может быть просто следствием снижения потребности в кислороде из-за нейроаксональной дегенерации и атрофии *RNFL* и *GCL+IPL*. Заслуживает внимания гипотеза О.С. Murphy et al., что снижение плотности макулярных сосудов является прямым результатом эндотелиальной дисфункции, вызванной РС или воспалением [19]. Подтверждением наличия гипоперфузии является и диагностируемое в ходе исследования снижение *ppF* как в случаях РС с ОН, так и при его отсутствии. Отмечены тенденция снижения *ppF* по мере прогрессирования РС и значимая разница по сравнению со здоровыми пациентами и пациентами с длительностью заболевания до 1 года. При этом у пациентов с ОН индекс циркулярности ДЗН был снижен более значительно. R.I. Spain et al. показали, что индекс циркуляции ДЗН не имел значимой корреляции с наличием сосудистых факторов риска, что позволяет предположить, что снижение перфузии может происходить как часть патофизиологических процессов, лежащих в основе РС, а не как следствие системного сосудистого заболевания [113]. J.J. Chen et al. полагают, что снижение плотности сосудов происходит вторично по отношению к атрофии нервной ткани, утрате *RNFL*, а не предшествует ей, на основании чего авторы делают вывод о необходимости комплексного изучения развития как структурных, так и микроваскулярных изменений развития РС [111]. Наши данные подтверждают результаты исследования Н. Jiang et al., которыми показано, что объемная плотность сосудов положительно коррелировала с расширенной шкалой статуса инвалидности и продолжительностью заболевания и отрицательно — со зрительной функцией. Авторы предположили, что повышенная плотность сосудов может быть результатом диффузного хронического воспаления и связанного с ним увеличения микроциркуляции, индуцированного гипоксией. Эти результаты

подчеркивают роль плотности сосудов сетчатки как возможного нового биомаркера для мониторинга прогрессирования РС [111].

Анализ микроциркуляторных показателей FAZ не продемонстрировал статистически значимой разницы в группах, что подтверждается рядом исследований, где изучалось состояние перфузии фовеолярной зоны как у пациентов с РРС в сравнении с группой здорового контроля [114], так и у пациентов с РРС, разделенных в зависимости от наличия ОН в анамнезе [173].

Анализ перфузии макулярной области (табл. 13) выявил тенденцию к снижению плотности сосудов и плотности перфузии по мере развития заболевания и перехода в более тяжелый тип течения с минимальными значениями как общих показателей, так и по секторам у пациентов с ВПРС (4-я группа) и наибольшей выраженностью в подгруппе с ОН (4b inner mean VD = $16,06 \pm 3,65$ мм/мм²; 4b inner mean PD = $39,38 \pm 9,46\%$). При внутрigrupповом анализе наиболее выраженное снижение микроциркуляторных показателей выявлено в группах с ОН (рис. 38).

Рядом исследований показана связь РС с сосудистой дисфункцией по трем аспектам: более высокий риск развития ишемического инсульта, глобальная церебральная гипоперфузия и снижение плотности венозной сосудистой сети ЦНС [124], в связи с чем соответствующие изменения микроциркуляции зрительного нерва и сетчатки могут рассматриваться как особенности церебральной перфузии при рассеянном склерозе.

Следовательно, как показало наше исследование, снижение плотности сосудов в ПКС является следствием снижения потребности в кислороде и метаболитах вследствие нейроаксональной дегенерации и атрофии RNFL и GCL+IPL.

Таблица 13 — Сравнительный анализ показателей микроциркуляции макулярной области по секторам в группах исследования ($M \pm s$)

Показатели	Группы (количество глаз)																		
	1 (74)	1a (44)	1b (30)	p 1a/1b	2 (94)	2a (56)	2b (38)	p 2a/2b	p 1/2	3 (86)	3a (49)	3b (37)	p 3a/3b	p 1/3	4 (64)	4a (34)	4b (30)	p 4a/4b	p 3/4
FAZ area, mm ²	0,22 ±0,09	0,22 ±0,09	0,22 ±0,08	0,01	0,26 ±0,12	0,24 ±0,11	0,29 ±0,11	0,04	0,03	0,27 ±0,9	0,28 ±0,09	0,29 ±1,37	0,008	0,04	0,24 ±0,12	0,24 ±0,11	0,24 ±0,14	0,011	0,01
Inner mean VD (мм/мм ²)	18,4 ±1,4	18,7 ±1,0	18,0 ±1,6	0,008	17,9 ±2,0	17,7 ±2,2	18,2 ±1,7	0,02	0,04	17,6 ±1,9	17,7 ±1,7	17,5 ±2,1	0,01	0,01	16,4 ±3,6	16,9 ±3,0	15,8 ±4,2	0,009	0,01
Outer mean VD (мм/мм ²)	18,7 ±1,1	18,9 ±0,9	18,4 ±1,4	0,02	18,1 ±1,7	18,1 ±1,8	18,2 ±1,5	0,01	0,02	17,9 ±1,7	18,0 ±1,9	17,8 ±1,5	0,006	0,1	17,0 ±2,8	17,6 ±2,0	16,4 ±3,5	0,03	0,004
wiVD (мм/мм ²)	18,4 ±1,2	18,7 ±0,9	18,1 ±1,4	0,009	17,8 ±1,8	17,8 ±1,9	17,9 ±1,6	0,04	0,04	17,6 ±1,8	17,7 ±1,8	17,5 ±1,6	0,01	0,02	16,6 ±3,0	17,2 ±2,2	16,1 ±3,7	0,007	0,01
Inner mean PD (%)	44,0 ±3,4	44,7 ±2,6	42,8 ±4,1	0,03	42,7 ±5,2	42,2 ±5,7	43,4 ±4,1	0,01	0,01	42,1 ±4,8	42,2 ±4,2	42,0 ±5,6	0,006	0,04	39,1 ±9,3	40,2 ±7,4	37,8 ±11,0	0,02	0,005
Outer mean PD (%)	46,2 ±2,9	46,8 ±2,1	45,3 ±3,7	0,008	44,9 ±4,3	44,7 ±4,7	45,2 ±3,6	0,004	0,05	44,1 ±4,6	44,3 ±5,0	43,9 ±4,2	0,008	0,01	41,9 ±7,4	43,2 ±5,1	40,5 ±9,3	0,009	0,01
wiPD (%)	46,0 ±3,0	45,7 ±2,1	44,1 ±3,8	0,09	43,7 ±4,4	43,5 ±4,9	44,0 ±3,7	0,02	0,03	43,1 ±4,5	43,3 ±4,6	42,8 ±4,5	0,03	0,02	40,7 ±7,7	41,8 ±5,6	39,4 ±9,5	0,007	0,01

Примечание: данные статистически значимы.

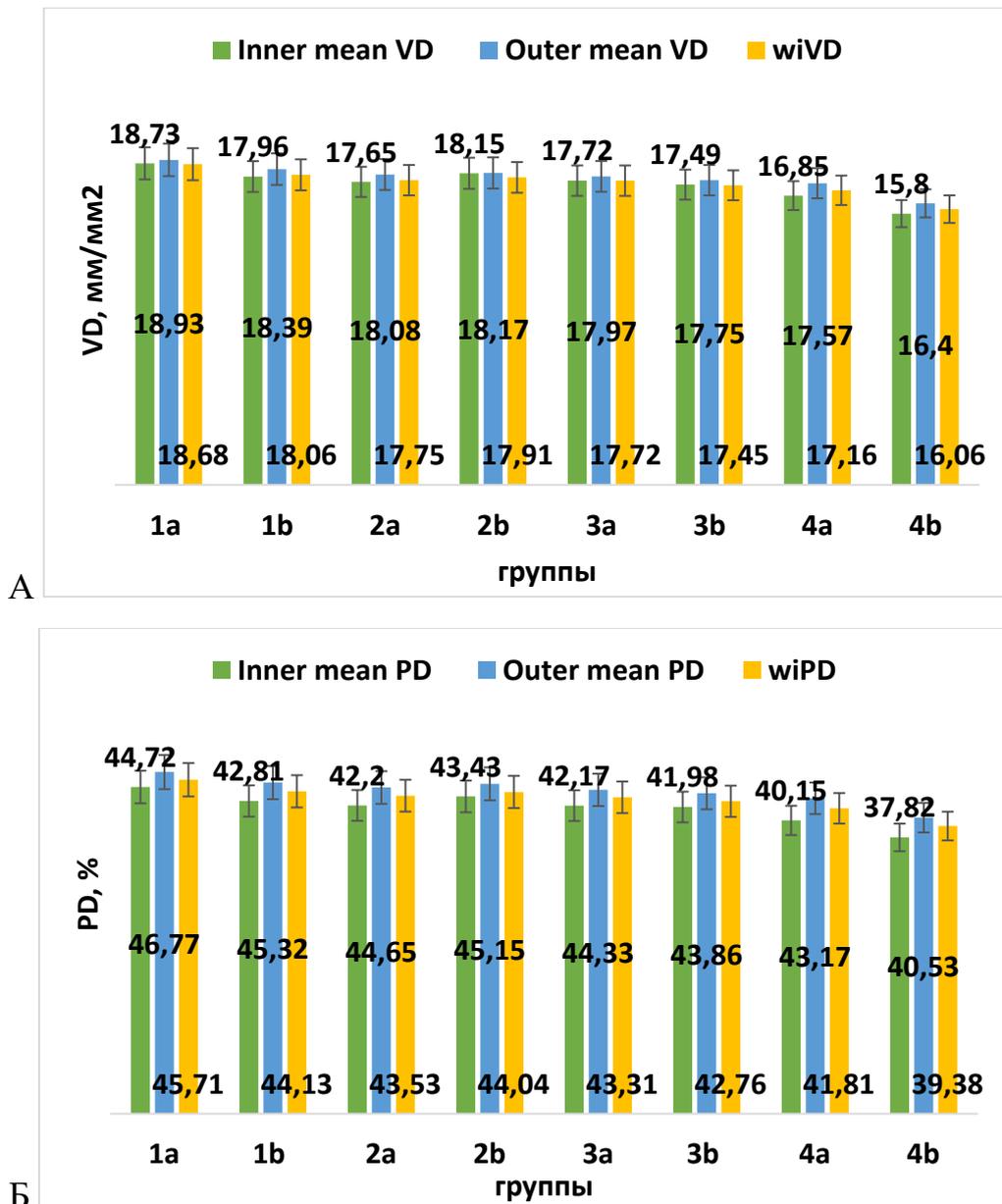


Рисунок 38 — Значения VD (А) и PD (Б) в группах исследования

Корреляционный анализ взаимосвязи функциональных, структурных и микроциркуляторных параметров со степенью инвалидизации

Анализ взаимосвязи МКОЗ и EDSS (табл. 14, рис. 39) имел обратный характер и показал слабые значения в начальных этапах РС и уже более сильные в продвинутых стадиях РС (максимальный r в группе 3b — $-0,47$, $p = 0,01$). Среди показателей макулярной перфузии наиболее значимые корреляции выявлены с wiPD, сила которых возрастает по мере длительности РС и достигает максимального коэффициента Спирмена $0,42$ ($p < 0,01$) в группе с ВПРС с ОН.

Корреляции EDSS с микроциркуляцией перипапиллярной сетчатки оказались более слабыми, однако достигали статистической значимости между EDSS и ppwiF в группах 3b ($r = 0,3$) и 4a ($r = 0,34$) ($p < 0,05$). Ранее O.C. Murphy et al. изучалась взаимосвязь перфузии сетчатки со зрительной функцией и общей инвалидностью у пациентов с PPC [19]. Авторами выявлена корреляция между снижением плотности ПКС и уровнем инвалидности ($r = 0,26$, $p = 0,004$), а также снижением МКОЗ ($r = 0,29$; $p < 0,001$).

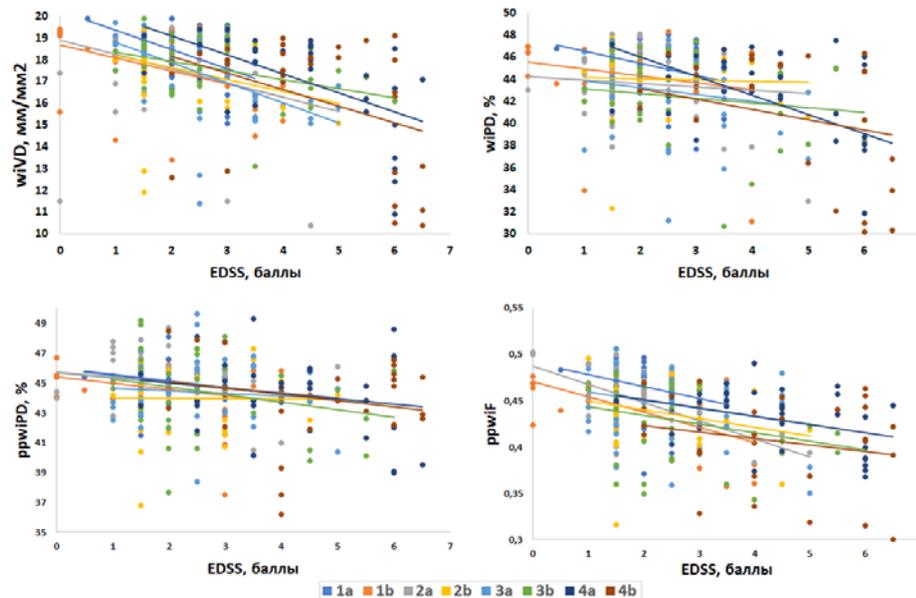


Рисунок 39 — Корреляционные взаимосвязи EDSS с wiVD, wiPD, ppwiPD и ppwiF в группах исследования

Наиболее распространенными и значимыми определены корреляционные взаимосвязи показателей перфузии перипапиллярной области с $cpGCL+IPL$ во всех группах исследования (табл. 14, рис. 40). Максимальные значения выявлены в группах с большой длительностью РС: между $cpGCL+IPL$ и ppwiPD в группе 4a ($r = 0,84$, $p < 0,01$), $cpGCL+IPL$ и ppwiF в группе 3a ($r = 0,86$, $p < 0,01$). Аналогичные результаты получены при анализе взаимосвязей с $cpRNFL$, где также наибольшие значения обнаружены для микроциркуляторных характеристик перипапиллярной области в группе 4a ($r = 0,88$, $p < 0,01$), а с индексом циркуляции — в группе 3a ($r = 0,84$, $p < 0,01$). Наши данные подтверждают результаты исследования G. Sennamo et al., в котором показаны ассоциации $GCL+IPL$ и $RNFL$ в радиальном перипапиллярном капиллярном сплетении ($\beta = 1,101$; $p < 0,001$ и $\beta = 0,817$;

$p = 0,009$) [122], что является свидетельством обеднения микроциркуляции вследствие потери ретинальной ткани, а также развивающихся гипоксических механизмов.

Таблица 14 — Результаты корреляционного анализа параметров микроциркуляции

Параметры	Группы (количество глаз)							
	1a (44)	1b (30)	2a (56)	2b (38)	3a (49)	3b (37)	4a (34)	4b (30)
EDSS & wiVD	-0,44**	-0,31**	-0,39**	-0,37**	-0,47*	-0,41**	-0,62*	-0,4**
EDSS & wiPD	-0,3	-0,14	-0,1	-0,03	-0,15	-0,11	-0,51*	-0,1
EDSS & ppwiPD	-0,2	-0,1	-0,09	-0,1	-0,09	-0,24	-0,21	-0,21
EDSS & ppwiF	-0,27*	-0,21	-0,15	-0,26	-0,21	-0,3*	-0,34*	-0,19
EDSS & VD ДЗН	-0,39	-0,51**	-0,6**	-0,49*	0,16	0,14	0,59*	0,51*
cpGCL+IPL & wiVD	0,42**	0,49*	0,3**	0,26**	0,35**	0,32**	0,31**	0,31**
cpGCL+IPL & wiPD	0,4*	0,44**	0,31**	0,23	0,31**	0,28**	0,31**	0,3**
cpGCL+IPL & ppwiPD	0,52*	0,74*	0,59*	0,75*	0,74*	0,81*	0,84*	0,47*
cpGCL+IPL & ppwiF	0,73*	0,52*	0,57*	0,61*	0,86*	0,68*	0,65*	0,46*
cpGCL+IPL & VD ДЗН	0,41*	0,29	0,49*	0,34	0,02	0,03	-0,24*	-0,09
cpRNFL & wiVD	0,39**	0,35**	0,44**	0,28**	0,52*	0,56*	0,28**	0,26**
cpRNFL & wiPD	0,36**	0,27**	0,45*	0,36**	0,51*	0,55*	0,28**	0,24**
cpRNFL & ppwiPD	0,55*	0,77*	0,53*	0,86*	0,76*	0,67*	0,88*	0,44**
cpRNFL & ppwiF	0,79*	0,44**	0,76*	0,83*	0,84*	0,61*	0,64*	0,4**
cpRNFL & VD ДЗН	0,53*	0,39*	0,66**	0,42*	0,06	0,02	-0,31*	-0,19
MO & wiVD	0,37**	0,17	0,19	0,13	0,13	0,13	0,16	0,38**
MO & wiPD	0,32**	0,14	0,27**	0,16	0,29**	0,42**	0,18**	0,46*
MO & ppwiPD	0,2**	0,22**	0,63*	0,29**	0,61*	0,48**	0,72*	0,41**
MO & ppwiF	0,46**	0,23	0,53*	0,33**	0,75*	0,52*	0,42**	0,44**
MO & VD ДЗН	0,18	0,10	0,07	0,19	0,02	0,18	-0,2	-0,18

Примечание: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ (данные статистически значимы).

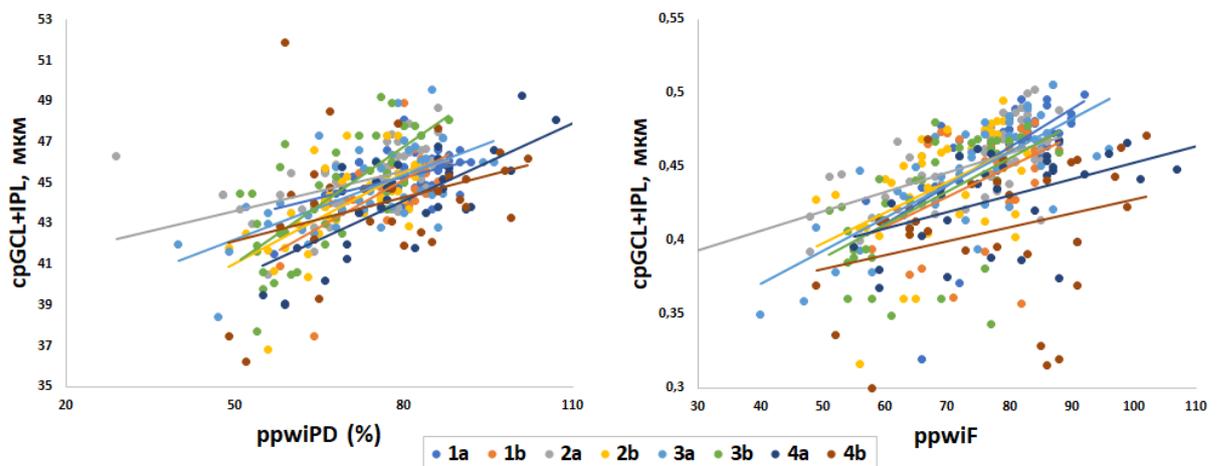


Рисунок 40 — Корреляционные взаимосвязи cpGCL+IPL с ppwiPD и ppwiF в группах исследования

Значения МО также коррелировали с показателями перфузии практически во всех группах. Заслуживает внимания высокая корреляционная связь между МО и индексом циркуляции (группа 3а: $r = 0,75$, $p < 0,01$), которая подтверждает снижение скорости и интенсивности кровотока в перипапиллярной области при уменьшении макулярного объема.

Для анализа зависимости микроциркуляции ДЗН от патофизиологического типа течения РС были проанализированы корреляционные взаимосвязи VD (рис. 41–43). Высокий обратный коэффициент корреляции был отмечен между EDSS и VD ДЗН среди групп с PPC со средней длительностью (группа 2а: $r = -0,69$, $p < 0,01$), в группе же с наибольшей длительностью корреляции теряли статистическую значимость и приобретали прямой характер у пациентов с вторично-прогрессирующим течением (группа 4а: $r = 0,58$, $p < 0,01$).

Отражением динамики классического патогенетически обусловленного течения РС стали диагностируемые взаимосвязи VD ДЗН со структурными показателями: $срGCL+IPL$, $срRNFL$. При непродолжительном стаже РС отмечены высокие значения коэффициента Спирмена (1-я и 2-я группы), в 3-й группе связи теряли свою силу, что, вероятнее всего, может объясняться постепенным переходом в нейродегенеративное состояние с уменьшением вклада воспалительных эпизодов в общий патогенетический механизм. При этом в группах с длительным заболеванием клинически прогрессирующего типа корреляции приобретали отрицательный характер (рис. 44).

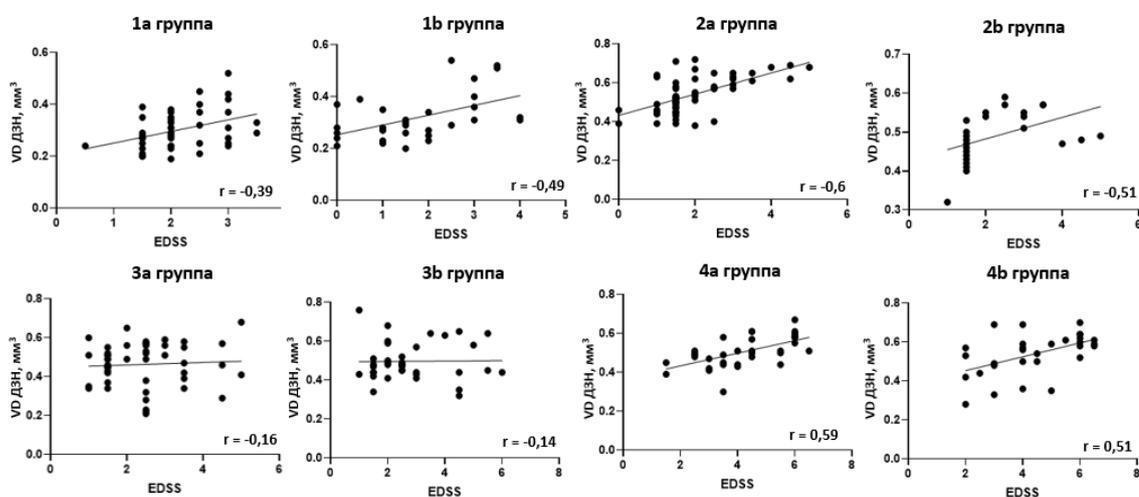


Рисунок 41 — Корреляционные взаимосвязи VD ДЗН с EDSS

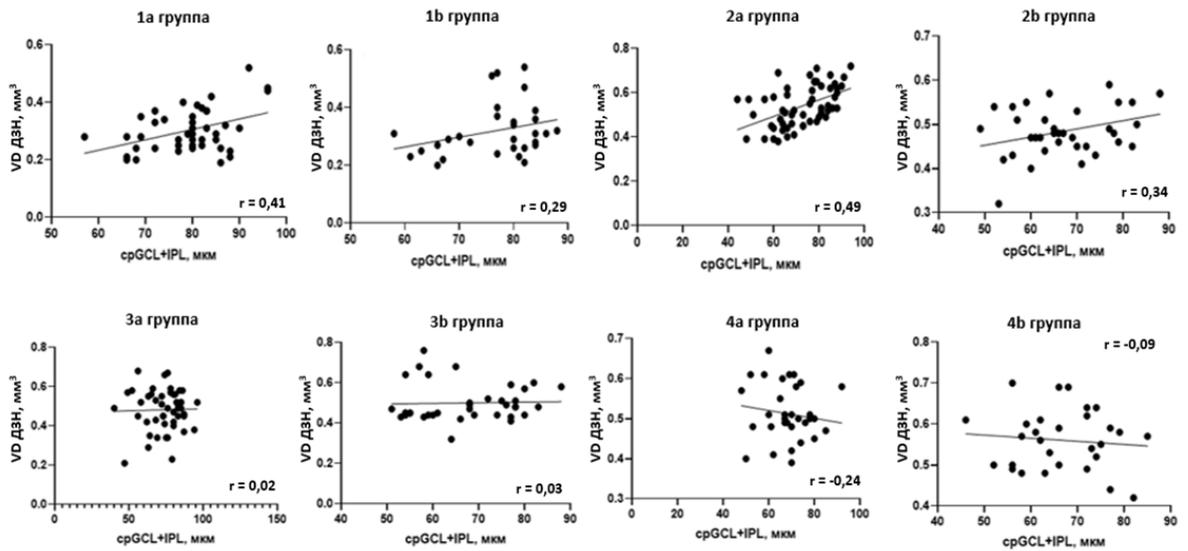


Рисунок 42 — Корреляционные взаимосвязи VD ДЗН с cpGCL+IPL

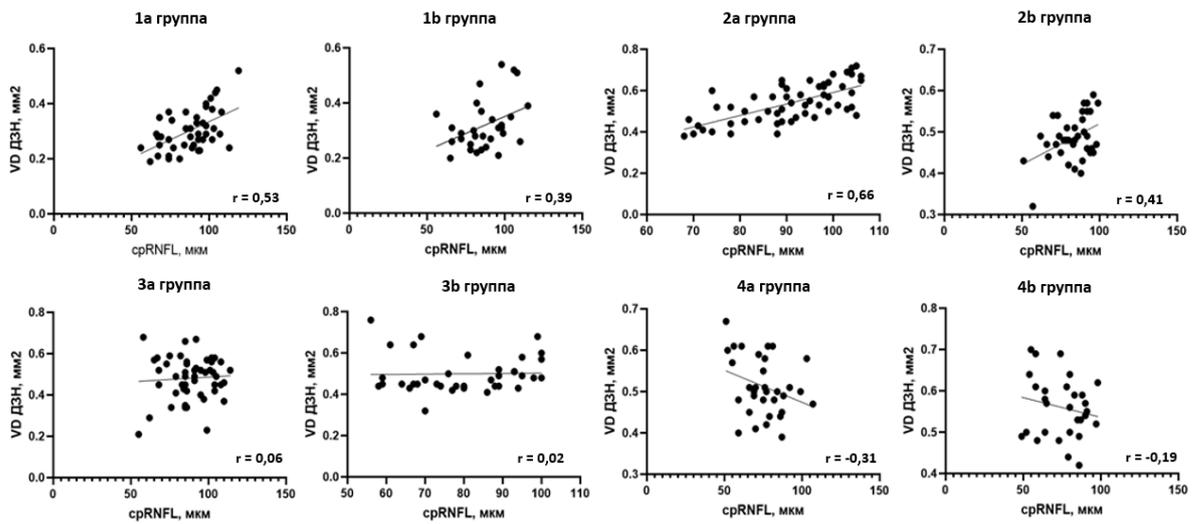


Рисунок 43 — Корреляционные взаимосвязи VD ДЗН с cpRNFL в группах исследования

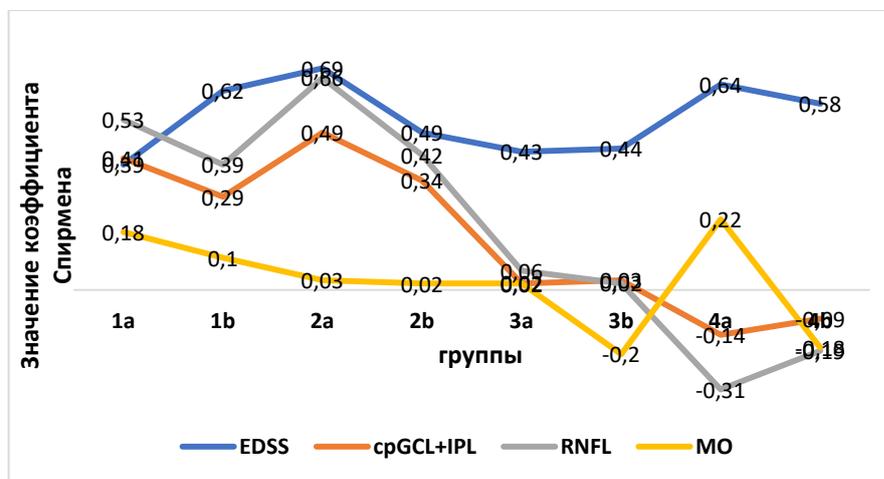


Рисунок 44 — Динамика корреляционных взаимосвязей ДЗН с EDSS и структурными показателями в группах исследования

Ремиттирующее течение является наиболее распространенным типом и в 85–90% случаев манифестацией РС [93]. Около двух третей пациентов с РРС переходят в фазу вторичного прогрессирования, когда происходит нарастание характеристик неврологической инвалидности между эпизодами обострений [67]. Рядом исследований показано наличие выраженных периваскулярных воспалительных изменений и гиалинизации стенок венозных сосудов у пациентов с РС [81]. Изучение на животных моделях РРС белого вещества головного мозга в течение нескольких недель до развития, на ранних стадиях очагового поражения [38], показало как значительное увеличение объема циркулирующей крови [102], так и реактивацию существующего поражения [145]. Это увеличение мозгового кровотока и объема церебральной крови является самым ранним маркером очагов поражения, выявляемым при помощи МРТ, и предшествует изменениям проницаемости ГЭБ. Кроме того, в исследовании D. Paling et al. проводилась количественная оценка артериального компонента церебральной гемодинамики, и показано увеличение времени прибытия болюса и мозгового кровотока в нормальном белом веществе и темно-сером веществе головного мозга у пациентов с РРС по сравнению с контрольной группой, что демонстрирует изменение церебральной артериальной гемодинамики, причиной которого авторы считают выраженное и распространенное воспаление [35].

A. M. Taghizadeh et al. оценивали церебральную перфузию у пациентов с ВПРС со средней и тяжелой стадией заболевания. Из 25 пациентов с ВПРС у 2 (8%) отмечены нормальные показатели, а у 23 (92%) — отклонения от нормы. Показана значительная связь между тяжестью нарушений перфузии и продолжительностью заболевания, а также EDSS ($P < 0,05$) [29]. Полученные результаты подтверждают изменения церебральной гемодинамики при РС. Для ремиттирующего течения характерно увеличение перфузии, а по мере перехода в прогрессирующий тип — ее снижение. В нашей работе мы выявили схожую тенденцию сначала увеличения перфузии по мере «расцвета» заболевания при активном ремиттирующем течении с дальнейшим снижением микроциркуляции у пациентов с самой максимальной длительностью РРС. Тенденция постепенного обеднения микроциркуляции

наблюдается и при анализе перфузии сетчатки, которая достигает своего выраженного уменьшения в группах с ВПРС, при постепенном снижении перфузии в группах со средней длительностью РС. При этом диагностированное увеличение показателей перфузии ДЗН в группе с клинически подтвержденным прогрессирующим типом течения свидетельствует о компенсаторных механизмах усиления микроциркуляции, учитывая высокую чувствительность ДЗН к гипоксии. Полученные результаты позволяют рассматривать перфузию ДЗН (VD ДЗН) как, возможно, один из наиболее чувствительных биомаркеров течения РС.

3.2. Определение биомаркеров прогрессирования рассеянного склероза

Проведенный нами регрессионный анализ выявил функциональные (увеличение латентности P100, MD, снижение пространственной контрастной чувствительности), структурные (снижение толщины ганглиозных клеток, слоя нервных волокон сетчатки, макулярного объема) и микроциркуляторные (снижение плотности перфузии макулярной и перипапиллярной областей, изменение микроциркуляции ДЗН и хориоидеи) изменения ДЗН, сетчатки и хориоидеи при различной длительности, типах клинического течения и в зависимости от наличия воспалительных эпизодов непосредственно зрительного нерва, которые могут быть рассмотрены в качестве потенциальных перспективных биомаркеров прогнозирования РС. Анализ ROC-кривой диагностической значимости соответствия изменений структурно-функциональных и микроциркуляторных показателей увеличению степени инвалидизации согласно EDSS, снижению толщины $srGCL+IPL$ и $srRNFL$ представлен на рис. 45–47.

3.2.1. Оценка изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей при увеличении EDSS

Для оценки влияния уровня EDSS на степень изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей была использована модель,

построенная при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 9 по типу простого линейного регрессионного анализа.

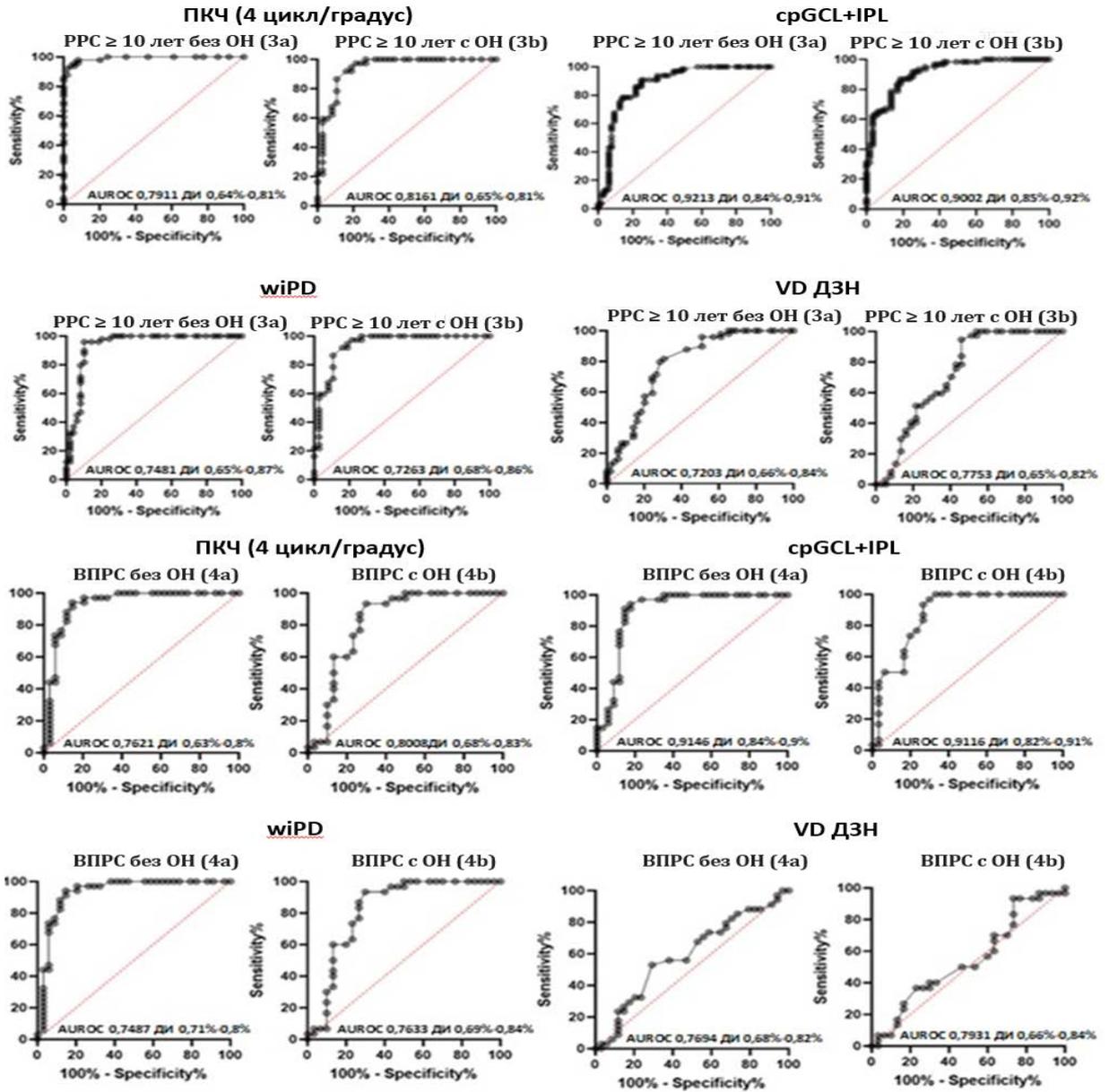


Рисунок 45 — Графики диагностической значимости (ROC-кривые) функциональных, структурных и микроциркуляторных параметров для прогрессирования снижения EDSS

Для каждого отдельного показателя проанализирована формула регрессионного уравнения. Общий вид формулы:

$$Y = bx + a,$$

где Y — уровень EDSS;

x — изучаемый показатель;

a — свободный член (пересечение) линии оценки; это значение Y , когда $x = 0$;
 b — угловой коэффициент, или градиент оцененной линии; представляет собой величину, на которую Y увеличивается в среднем, если мы увеличиваем x на одну единицу.

Кроме этого, были оценены достоверность уравнения (P value) и наблюдаемая дисперсия показателя скорости прогрессирования ($R \text{ squared} \times 100\%$). Данные анализа приведены в табл. 15.

Анализ простой линейной регрессионной модели, построенной для пациентов с PPC большой длительности и пациентов с ВППС

1. Параметр латентность P100:

1a. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = 0,06830 \times \text{лP100 (мс)} - 5,576$ ($p < 0,005$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение латентности P100 на **0,68 мс** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 61% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p = 0,51$).

1b. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня EDSS для группы 3b:
 $Y = 0,1516 \times \text{лP100 (мс)} - 15,48$ ($p < 0,01$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение латентности P100 на **1,51 мс** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 28% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p = 0,01$).

1c. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = 0,02154 \times \text{лP100 (мс)} + 1,719$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение латентности P100 на **2,23 мс** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 53% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

1d. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня EDSS для группы 4b:
 $Y = 0,02593 \times \text{лP100 (мс)} + 1,308$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение латентности P100 на **2,62 мс** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 14% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

2. Параметр MD:

2а. Зависимость увеличения MD от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = -0,16528 \times MD \text{ (дБ)} + 2,230$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение MD на **-1,65 дБ** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 73% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

2б. Зависимость увеличения MD от уровня EDSS для группы 3б:
 $Y = -0,15696 \times MD \text{ (дБ)} + 1,870$ ($p < 0,0005$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение MD на **-1,56 дБ** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 32% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

2с. Зависимость увеличения MD от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = -0,9816 \times MD \text{ (дБ)} + 3,023$ ($p < 0,0001$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение MD на **-0,98 дБ** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 35% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,0005$).

2д. Зависимость увеличения MD от уровня EDSS для группы 4б:
 $Y = -0,2215 \times MD \text{ (дБ)} + 3,226$ ($p < 0,005$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение MD на **-2,2 дБ** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 31% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

3. Параметр ПКЧ на частоте 4 цикл/градус:

3а. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня EDSS для 3-й группы: $Y = -0,04272 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 4,163$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ПКЧ на **0,43 дБ** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 65% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

3b. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня EDSS для группы 3b: $Y = -0,06145 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 4,923$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ПКЧ на **0,61 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 10% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

3c. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня EDSS для 4-й группы: $Y = -0,2135 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 5,040$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ПКЧ на **2,13 дБ** в группе пациентов ВПРС. Полученная модель объясняет 14% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

3d. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня EDSS для группы 4b: $Y = -0,02747 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 5,307$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ПКЧ на **2,74 дБ** в группе пациентов ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 34% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

4. Параметр срGCL+IPL:

4a. Зависимость снижения срGCL+IPL от уровня EDSS для 3-й группы: $Y = -0,2383 \times \text{срGCL+IPL (мкм)} + 4,282$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение срGCL+IPL на **2,3 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 53% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

4b. Зависимость снижения срGCL+IPL от уровня EDSS для группы 3b: $Y = -0,5830 \times \text{срGCL+IPL (мкм)} + 6,713$ ($p < 0,005$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение срGCL+IPL на **5,8 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 21% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

4c. Зависимость снижения срGCL+IPL от уровня EDSS для 4-й группы: $Y = -1,9441 \times \text{срGCL+IPL (мкм)} + 5,567$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение сpGCL+IPL на **19,4 мкм** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 14% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

4d. Зависимость снижения сpGCL+IPL от уровня EDSS для группы 4b:
 $Y = -2,9867 \times \text{сpGCL+IPL (мкм)} + 6,323$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение сpGCL+IPL на **29,9 мкм** в группе пациентов с ВППС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 30% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

5. Параметр сpRNFL :

5a. Зависимость снижения сpRNFL от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = -0,2145 \times \text{сpRNFL (мкм)} + 4,412$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение сpRNFL на **2,2 мкм** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 66% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

5b. Зависимость снижения сpRNFL от уровня EDSS для группы 3b:
 $Y = -0,3311 \times \text{сpRNFL (мкм)} + 5,435$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение сpRNFL на **3,3 мкм** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 11% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

5с. Зависимость снижения сpRNFL от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = -0,2172 \times \text{сpRNFL (мкм)} + 5,943$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение сpRNFL на **22,3 мкм** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 43% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

5d. Зависимость снижения сpRNFL от уровня EDSS для группы 4b:
 $Y = -1,3117 \times \text{сpRNFL (мкм)} + 5,367$ ($p < 0,05$).

При снижении EDSS на 1 балл происходит снижение сpRNFL на **13,1 мкм** в группе пациентов с ВППС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 14% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

6. Параметр MO:

6а. Зависимость снижения MO от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = -0,4337 \times MO \text{ (мм}^3\text{)} + 6,786 \text{ (} p < 0,05\text{)}.$

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение MO на **0,43 мкм** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 26% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,0005$).

6б. Зависимость снижения MO от уровня EDSS для группы 3б:
 $Y = -0,9702 \times MO \text{ (мм}^3\text{)} + 11,93 \text{ (} p < 0,005\text{)}.$

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение MO на **0,97 мкм** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 20% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

6с. Зависимость снижения MO от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = -0,5779 \times MO \text{ (мм}^3\text{)} + 7,839 \text{ (} p < 0,05\text{)}.$

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение MO на **0,57 мкм** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 22% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

6д. Зависимость снижения MO от уровня EDSS для группы 4б:
 $Y = -0,12716 \times MO \text{ (мкм)} + 10,9 \text{ (} p < 0,01\text{)}.$

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение MO на **1,27 мкм** в группе пациентов с ВППС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 29% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

7. Параметр wiVD:

7а. Зависимость снижения wiVD от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = -0,27118 \times wiVD \text{ (мм/мм}^2\text{)} + 2,124 \text{ (} p < 0,05\text{)}.$

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение wiVD на **2,7 мм/мм²** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 14% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

7б. Зависимость снижения wiVD от уровня EDSS для группы 3б:
 $Y = -0,423889 \times wiVD \text{ (мм/мм}^2\text{)} + 4,348 \text{ (} p < 0,05\text{)}.$

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение wiVD на 4,23 мм/мм² в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 11% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

7с. Зависимость снижения wiVD от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = 0,1179 \times \text{wiVD (мм/мм}^2) + 2,351$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение wiVD на **1,18 мм/мм²** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 57% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

7d. Зависимость снижения wiVD от уровня EDSS для группы 4b:
 $Y = -0,8122 \times \text{wiVD (мм/мм}^2) + 3,738$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение wiVD на **8,1 мм/мм²** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 10% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

8. Параметр ррwiPD:

8а. Зависимость снижения ррwiPD от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = -0,005343 \times \text{ppwiPD (\%)} + 2,370$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ррwiPD на **0,53%** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 36% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

8b. Зависимость снижения ррwiPD от уровня EDSS для группы 3b:
 $Y = -0,03497 \times \text{ppwiPD (\%)} + 4,292$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ррwiPD на **0,11%** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 13% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

8с. Зависимость снижения ррwiPD от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = -0,9397 \times \text{ppwiPD (\%)} + 4,727$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение ррwiPD на **0,93%** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 32% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,01$).

8d. Зависимость снижения ррwiPD от уровня EDSS для группы 4b:
 $Y = -0,1044 \times \text{ppwiPD (\%)} + 9,015$ ($p < 0,05$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение рrwіPD на **1,04%** в группе пациентов с ВППС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 44% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,05$).

9. Параметр VD ДЗН:

9а. Зависимость снижения VD ДЗН от уровня EDSS для 3-й группы:
 $Y = -0,008521 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) - 0,5955$ ($p < 0,0001$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение VD ДЗН на **0,09 мм²** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 27% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

9б. Зависимость снижения VD ДЗН от уровня EDSS для группы 3б:
 $Y = -0,9382 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) - 1,886$ ($p < 0,0001$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит снижение VD ДЗН на **0,9 мм²** в группе пациентов с PPC длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 40% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

9с. Зависимость увеличения VD ДЗН от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = 0,1154 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) - 1,854$ ($p < 0,0001$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение VD ДЗН на **0,12 мм²** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 40% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

9д. Зависимость увеличения VD ДЗН от уровня EDSS для 4-й группы:
 $Y = 0,1177 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) - 2,177$ ($p < 0,001$).

При увеличении EDSS на 1 балл происходит увеличение VD ДЗН на **0,12 мм²** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 30% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,001$).

Таблица 15 — Параметры регрессионного уравнения для групп 3, 3b, 4, 4b (EDSS)

Показатель	EDSS группа 3			EDSS группа 3b			EDSS группа 4			EDSS группа 4b		
	b	P value	R squared	b	P value	R squared	b	P value	R squared	b	P value	R squared
лP100	0,068	0,004	0,61	0,152	0,008	0,28	0,022	0,037	0,53	0,026	0,044	0,14
MD	-0,165	0,012	0,73	-0,157	0,0003	0,32	-0,982	0,0001	0,35	-0,222	0,001	0,31
ПКЧ 4 ц/гр	-0,043	0,018	0,65	-0,061	0,024	0,12	-0,214	0,015	0,14	-0,275	0,033	0,35
срGCL+IPL	-0,23	0,033	0,53	-0,58	0,005	0,26	-1,9	0,034	0,15	-2,9	0,036	0,3
срRNFL	-0,21	0,017	0,66	-0,33	0,041	0,14	-2,2	0,038	0,43	-1,3	0,023	0,14
МО	0,4337	0,018	0,26	-0,970	0,0056	0,19	-0,578	0,024	0,22	-0,127	0,0119	0,29
wiVD	-0,119	0,043	0,24	-0,424	0,023	0,12	-0,271	0,026	0,58	-0,812	0,03	0,18
ppwiPD	-0,005	0,046	0,37	-0,035	0,02	0,13	-0,94	0,049	0,32	-0,104	0,026	0,44
VD ДЗН	-0,652	0,0001	0,27	-0,8521	0,0001	0,4	0,115	0,0001	0,34	0,118	0,002	0,34

Примечание: b — коэффициент для регрессионной модели

Таблица 16 — Параметры регрессионного уравнения для 3, 3b, 4, 4b групп (срGCL+IPL)

Показатель	срGCL+IPL группа 3			срGCL+IPL группа 3b			срGCL+IPL группа 4			срGCL+IPL группа 4b		
	b	P value	R squared	b	P value	R squared	b	P value	R squared	b	P value	R squared
лP100	-1,21	0,0001	0,306	-0,377	0,0051	0,204	-1,432	0,0057	0,572	-1,062	0,0199	0,191
MD	-2,35	0,0001	0,447	-1,838	0,0001	0,365	-1,2404	0,037	0,268	-1,881	0,0221	0,128
ПКЧ 4 ц/гр	0,93	0,005	0,207	0,276	0,028	0,134	0,731	0,0373	0,29	0,354	0,0447	0,103
срRNFL	0,67	0,0001	0,682	0,674	0,0001	0,635	1,1743	0,0001	0,258	1,322	0,0001	0,258
МО	0,1381	0,0001	0,71	0,1359	0,0001	0,64	0,1409	0,0001	0,55	0,1729	0,0001	0,694
wiVD	0,18	0,0134	0,143	0,143	0,029	0,132	0,7233	0,0093	0,449	0,212	0,0265	0,442
ppwiPD	2,1	0,0001	0,421	2,664	0,0001	0,508	3,271	0,0001	0,3612	1,099	0,043	0,238
VD ДЗН	0,017	0,0286	0,17	0,00068	0,0084	0,123	-0,0231	0,0297	0,175	-0,041	0,02211	0,249

Примечание: b — коэффициент для регрессионной модели

3.2.2. Оценка изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей при увеличении $srGCL+IPL$

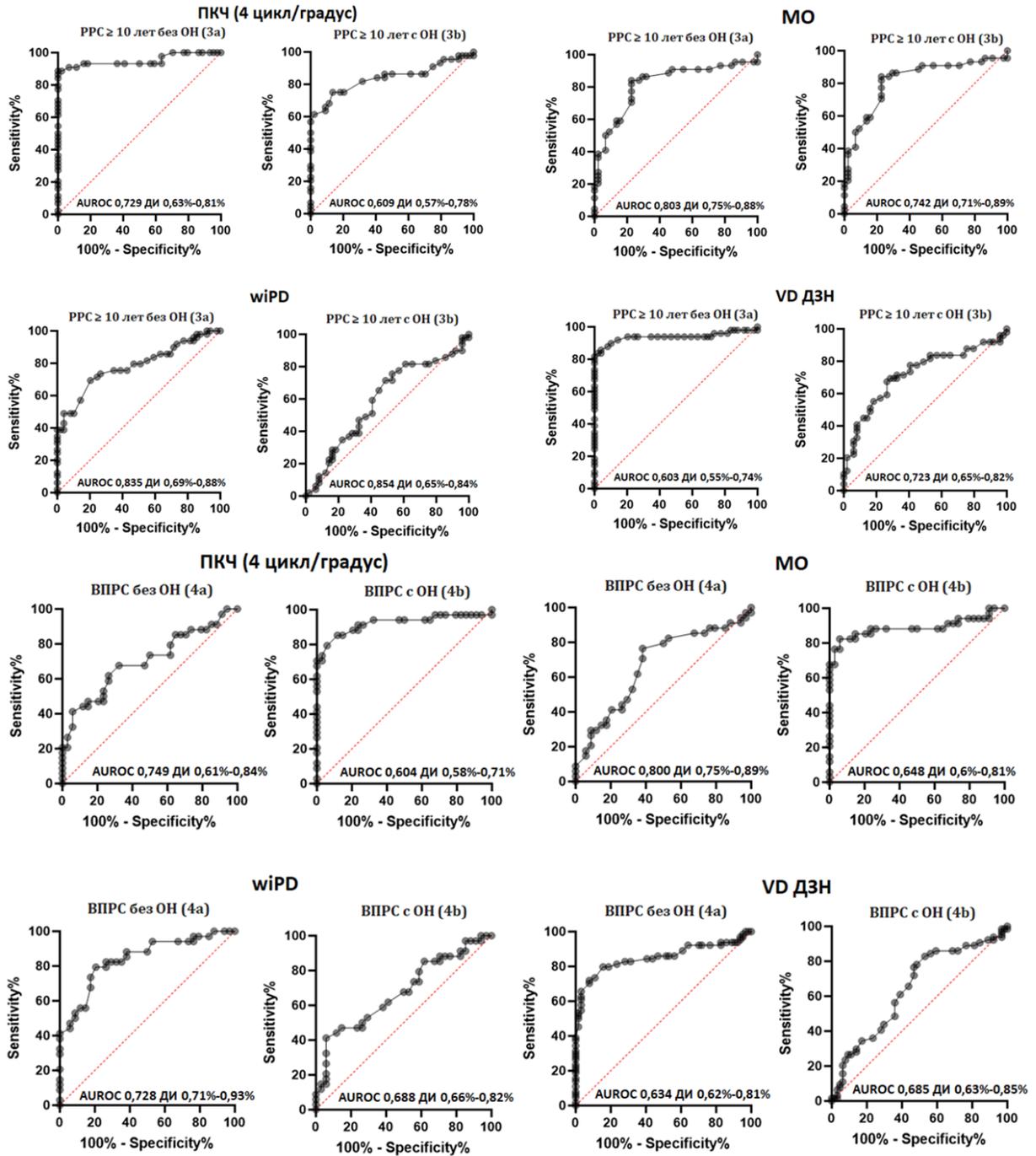


Рисунок 46 — Графики диагностической значимости (ROC-кривые) функциональных, структурных и микроциркуляторных параметров для прогрессирования снижения $srGCL+IPL$

Для оценки влияния уровня срGCL+IPL на степень изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей для каждого была проанализирована формула регрессионного уравнения. Общий вид формулы:

$$Y = bx + a,$$

где Y — уровень срGCL+IPL;

x — изучаемый показатель;

a — свободный член (пересечение) линии оценки; это значение Y , когда $x = 0$;

b — угловой коэффициент, или градиент оцененной линии; представляет собой величину, на которую Y увеличивается в среднем, если мы увеличиваем x на одну единицу.

Помимо этого, были оценены достоверность уравнения (P value) и наблюдаемая дисперсия показателя скорости прогрессирования (R squared \times 100%). Данные приведены в табл. 16.

Анализ простой линейной регрессионной модели, построенной для пациентов с РРС большой длительности и пациентов с ВПРС

1. Параметр латентность P100:

1а. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срGCL+IPL для 3-й группы: $Y = -1,213 \times \text{лP100} + 216,0$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 на **12,13 мс** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 31% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,001$).

1б. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срGCL+IPL для группы 3б: $Y = -0,3774 \times \text{лP100 (мс)} + 189,4$ ($p < 0,01$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 на **3,77 мс** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 20% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,01$).

1с. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срGCL+IPL для 4-й группы: $Y = -1,4318 \times \text{лP100 (мс)} + 85,22$ ($p < 0,01$).

При снижении срGCL+IPL на 1 балл происходит увеличение латентности P100 **на 14,3 мс** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 57% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,01$).

1d. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срGCL+IPL для группы 4b: $Y = -1,0623 \times \text{лP100 (мс)} + 8,658$ ($p < 0,05$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 **на 10,62 мс** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 19% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,05$).

2. Параметр MD:

2а. Зависимость увеличения MD от уровня срGCL+IPL для 3-й группы: $Y = -2,352 \times \text{MD (дБ)} + 79,61$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение MD **на -2,35 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 45% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0005$).

2б. Зависимость увеличения MD от уровня срGCL+IPL для группы 3b: $Y = -1,838 \times \text{MD(дБ)} + 74,92$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение MD **на -18,4 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 37% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0005$).

2с. Зависимость увеличения MD от уровня срGCL+IPL для 4-й группы: $Y = -1,2404 \times \text{MD (дБ)} + 70,30$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение MD **на -12,0 дБ** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 26% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0005$).

2d. Зависимость увеличения MD от уровня срGCL+IPL для группы 4b: $Y = -1,8812 \times \text{MD (дБ)} + 6,977$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение MD на **18,81 дБ** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 13% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,01$).

3. Параметр ПКЧ на частоте 4 цикл/градус:

3а. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня сrGCL+IPL для 3-й группы: $Y = 0,9298 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 44,09$ ($p < 0,005$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **0,9 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 20% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p=0,01$).

3б. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня сrGCL+IPL для группы 3б: $Y = 0,2760 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 57,62$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **2,76 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 13% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,05$).

3с. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня сrGCL+IPL для 4-й группы: $Y = 0,731 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 82,25$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **7,3 дБ** в группе пациентов ВПРС. Полученная модель объясняет 29% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,05$).

3д. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня сrGCL+IPL для группы 4б: $Y = 0,35447 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 66,12$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 1 балл происходит снижение ПКЧ на **3,54 дБ** в группе пациентов ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 10% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,05$).

4. Параметр сrRNFL :

4а. Зависимость снижения сrRNFL от уровня сrGCL+IPL для 3-й группы: $Y = 0,6736 \times \text{сrRNFL (мкм)} + 14,02$ ($p < 0,0001$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение сrRNFL на **6,74 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 68% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,0001$).

4b. Зависимость снижения срRNFL от уровня срGCL+IPL для группы 3b:
 $Y = 0,6403 \times \text{срRNFL (мкм)} + 16,63$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение срRNFL на **6,4 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 63% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0001$).

4c. Зависимость снижения срRNFL от уровня срGCL+IPL для 4-й группы:
 $Y = 1,1743 \times \text{срRNFL (мкм)} + 42,67$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение срRNFL на **11,74 мкм** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 26% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0005$).

4d. Зависимость снижения срRNFL от уровня срGCL+IPL для группы 4b:
 $Y = 1,3219 \times \text{срRNFL (мкм)} + 42,67$ ($p < 0,05$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение срRNFL на **13,22 мкм** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 26% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,05$).

5. Параметр МО:

5a. Зависимость снижения МО от уровня срGCL+IPL для 3-й группы:
 $Y = 0,1381 \times \text{МО(мм}^3\text{)} - 62,59$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение МО на **1,38 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 71% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0005$).

5b. Зависимость снижения МО от уровня срGCL+IPL для группы 3b:
 $Y = 0,1359 \times \text{МО(мм}^3\text{)} - 60,80$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срGCL+IPL на 1 балл происходит снижение МО на **1,36 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 64% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0001$).

5c. Зависимость снижения МО от уровня срGCL+IPL для 4-й группы:
 $Y = 0,1409 \times \text{МО(мм}^3\text{)} - 48,54$ ($p < 0,0001$).

При увеличении сrGCL+IPL на 1 балл происходит снижение МО на **1,41 мкм** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 55% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,001$).

5d. Зависимость снижения МО от уровня сrGCL+IPL для группы 4b:
 $Y = 0,1729 \times \text{МО (мм3)} - 42,68$ ($p < 0,0001$).

При увеличении сrGCL+IPL на 1 балл происходит снижение МО на **1,72 мкм** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 69% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,0001$).

6. Параметр wiVD :

6a. Зависимость снижения wiVD от уровня сrGCL+IPL для 3-й группы:
 $Y = 0,1754 \times \text{wiVD (мм/мм}^2\text{)} + 47,35$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **1,7 мм/мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 14% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,05$).

6b. Зависимость снижения wiVD от уровня сrGCL+IPL для группы 3b:
 $Y = 0,1427 \times \text{wiVD (мм/мм}^2\text{)} + 48,89$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **1,42 мм/мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 13% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,05$).

6с. Зависимость снижения wiVD от уровня сrGCL+IPL для 4-й группы:
 $Y = 0,7233 \times \text{wiVD (мм/мм}^2\text{)} + 56,39$ ($p < 0,01$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **7,23 мм/мм²** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 45% наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,01$).

6d. Зависимость снижения wiVD от уровня сrGCL+IPL для группы 4b:
 $Y = 0,2124 \times \text{wiVD (мм/мм}^2\text{)} + 57,37$ ($p < 0,05$).

При снижении сrGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **2,12 мм/мм²** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 44 % наблюдаемой дисперсии показателя сrGCL+IPL ($p < 0,05$).

7. Параметр ppwiPD:

7а. Зависимость снижения ppwiPD от уровня срGCL+IPL для 3-й группы:
 $Y = 2,1034 \times \text{ppwiPD} (\%) - 72,91$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ppwiPD на **21,03%** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 42% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0005$).

7б. Зависимость снижения ppwiPD от уровня срGCL+IPL для группы 3б:
 $Y = 2,664 \times \text{ppwiPD} (\%) - 50,97$.

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ppwiPD на **26,64%** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 51% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,0001$).

7с. Зависимость снижения ppwiPD от уровня срGCL+IPL для 4-й группы:
 $Y = 3,271 \times \text{ppwiPD} (\%) - 25,52$ ($p < 0,0001$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ppwiPD на **32,27%** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 36% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,005$).

7д. Зависимость снижения ppwiPD от уровня срGCL+IPL для группы 4б:
 $Y = 1,099 \times \text{ppwiPD} (\%) + 17,40$ ($p < 0,05$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение ppwiPD на **11,0%** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 24% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,05$).

8. Параметр VD ДЗН:

8а. Зависимость снижения VD ДЗН от уровня срGCL+IPL для 3-й группы:
 $Y = 0,0172 \times \text{VD ДЗН} (\text{мм}^2) + 70,79$ ($p < 0,05$).

При снижении срGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение VD ДЗН на **0,17 мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 17% наблюдаемой дисперсии показателя срGCL+IPL ($p < 0,05$).

8б. Зависимость снижения VD ДЗН от уровня срGCL+IPL для группы 3б:
 $Y = 0,00068 \times \text{VD ДЗН} (\text{мм}^2) + 65,13$ ($p < 0,01$).

При снижении сpGCL+IPL на 10 мкм происходит снижение VD ДЗН на **0,068 мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 12% наблюдаемой дисперсии показателя сpGCL+IPL ($p < 0,001$).

8с. Зависимость увеличения VD ДЗН от уровня сpGCL+IPL для 4-й группы:
 $Y = -0,0231 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) - 5807$ ($p < 0,05$).

При снижении сpGCL+IPL на 1 балл происходит увеличение VD ДЗН на **0,23 мм²** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 18% наблюдаемой дисперсии показателя сpGCL+IPL ($p < 0,001$).

8d. Зависимость увеличения VD ДЗН от уровня сpGCL+IPL для 4-й группы
 $Y = -0,0413 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) + 74,50$ ($p < 0,05$).

При снижении сpGCL+IPL на 10 мкм происходит увеличение VD ДЗН на **0,41 мм²** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 25% наблюдаемой дисперсии показателя сpGCL+IPL ($p < 0,05$).

3.2.3. Оценка изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей при увеличении сpRNFL

Для оценки влияния уровня сpRNFL на степень изменения функциональных, структурных и микроциркуляторных показателей для каждого была проанализирована формула регрессионного уравнения. Общий вид формулы:

$$Y = bx + a,$$

где Y — уровень сpRNFL ;

x — изучаемый показатель;

a — свободный член (пересечение) линии оценки; это значение Y , когда $x = 0$;

b — угловой коэффициент, или градиент оцененной линии; представляет собой величину, на которую Y увеличивается в среднем, если мы увеличиваем x на одну единицу.

Помимо этого, были оценены достоверность уравнения (P value) и наблюдаемая дисперсия показателя скорости прогрессирования (R squared $\times 100\%$). Данные приведены в табл. 17.

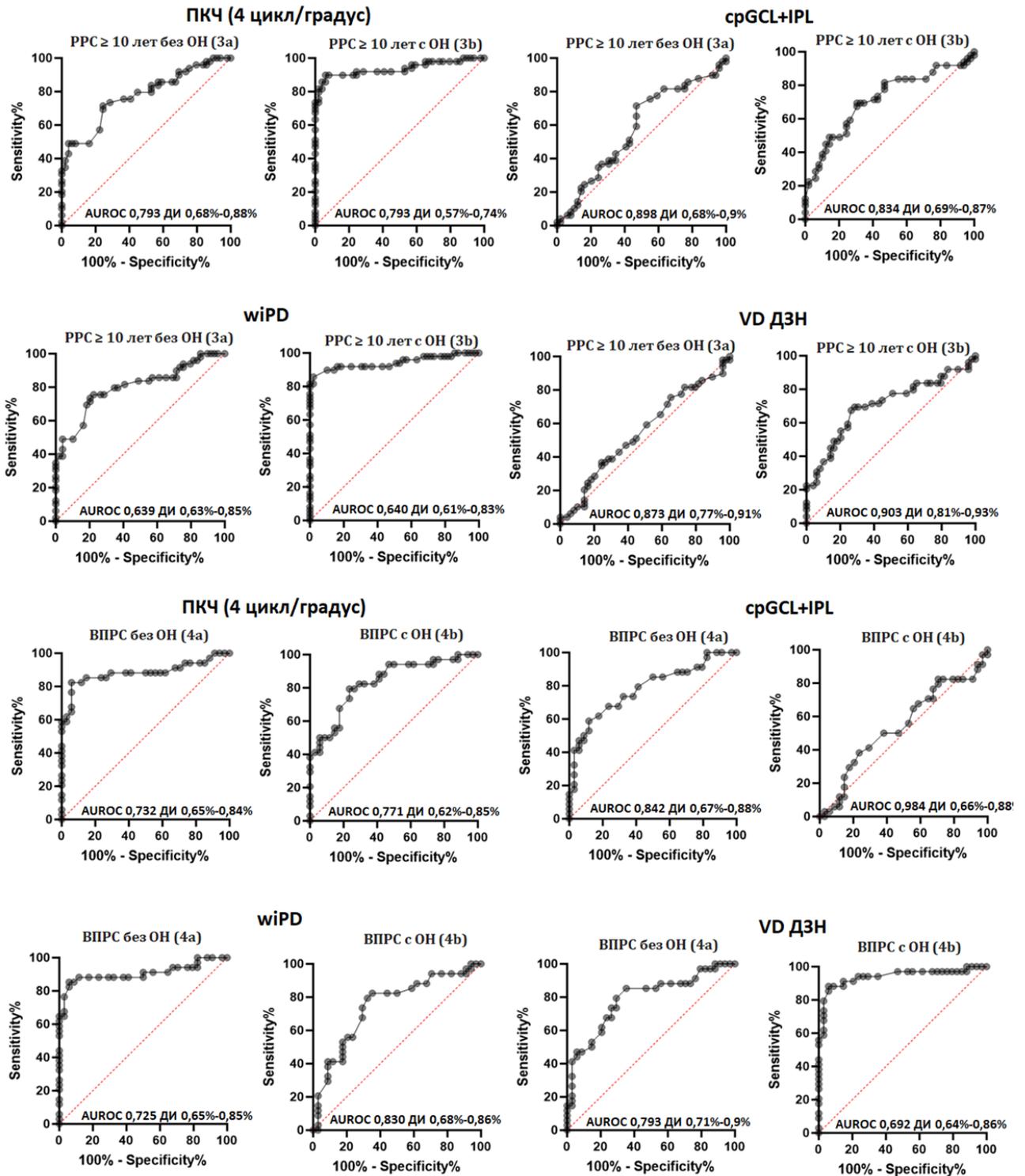


Рисунок 47 — Графики диагностической значимости (ROC-кривые) функциональных, структурных и микроциркуляторных параметров для прогрессирования снижения сrRNFL

Таблица 17 — Параметры регрессионного уравнения для групп 3, 3b, 4, 4b (сpRNFL)

Показатель	сpRNFL группа 3			сpRNFL группа 3b			сpRNFL группа 4			сpRNFL группа 4b		
	b	P value	R squared	b	P value	R squared	b	P value	R squared	b	P value	R squared
лP100	-0,1331	0,0293	0,167	-0,1561	0,015	0,1576	-0,33238	0,0279	0,1887	-1,112	0,0216	0,2541
MD	-0,2361	0,0001	0,2939	-0,8172	0,0047	0,2068	-1,2263	0,0229	0,2328	-1,226	0,04662	0,1912
ПКЧ 4 ц/гр	0,161	0,0345	0,324	0,2522	0,04254	0,1824	0,1123	0,02462	0,1315	0,263	0,0346	0,232
MO	0,1368	0,0001	0,54	0,1484	0,0001	0,5036	0,1594	0,0001	0,3474	0,1678	0,0001	0,5204
wiVD	0,3654	0,0001	0,1879	0,372	0,0045	0,2081	0,9326	0,0148	0,3354	0,6376	0,0206	0,2477
ppwiPD	3,0024	0,0001	0,3539	1,6311	0,0002	0,3299	3,6263	0,0001	0,3037	2,671	0,0347	0,2167
VD ДЗН	0,0214	0,0429	0,2911	0,1033	0,0374	0,2511	-0,0264	0,0426	0,102	-0,262	0,0201	0,2636

Примечание: b — коэффициент для регрессионной модели.

Анализ простой линейной регрессионной модели, построенной для пациентов с РРС большой длительности и пациентов с ВПРС

1. Параметр латентность P100:

1а. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срRNFL для 3-й группы: $Y = -0,1331 \times \text{лP100 (мс)} + 122,3$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 **на 1,33 мс** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 17% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

1б. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срRNFL для группы 3б $Y = -0,1561 \times \text{лP100 (мс)} + 212,7$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 **на 1,56 мс** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 16% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p = 0,01$).

1с. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срRNFL для 4-й группы $Y = -0,33238 \times \text{лP100 (мс)} + 94,78$ ($p < 0,01$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 **на 3,32 мс** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 19% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

1д. Зависимость увеличения латентности P100 от уровня срRNFL для группы 4б: $Y = -1,112 \times \text{лP100 (мс)} + 95,09$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит увеличение латентности P100 **на 11,1 мс** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 25% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

2. Параметр MD:

2а. Зависимость увеличения MD от уровня срRNFL для 3-й группы: $Y = -0,2361 \times \text{MD (дБ)} + 93,52$ ($p < 0,0001$).

При увеличении $srRNFL$ на 10 мкм происходит увеличение MD на **-2,36 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 29% наблюдаемой дисперсии показателя $srRNFL$ ($p < 0,0001$).

2b. Зависимость увеличения MD от уровня $srRNFL$ для группы 3b: $Y = -0,8172 \times MD$ (дБ) + 87,31 ($p < 0,005$).

При увеличении $srRNFL$ на 10 мкм происходит увеличение MD на **-8,17 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 21% наблюдаемой дисперсии показателя $srRNFL$ ($p < 0,001$).

2c. Зависимость увеличения MD от уровня $srRNFL$ для 4-й группы: $Y = -1,2263 \times MD$ (дБ) + 81,49 ($p < 0,05$).

При увеличении $srRNFL$ на 10 мкм происходит увеличение MD на **-12,26 дБ** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 23% наблюдаемой дисперсии показателя $srRNFL$ ($p < 0,05$).

2d. Зависимость увеличения MD от уровня $srRNFL$ для группы 4b: $Y = -1,2261 \times MD$ (дБ) + 78,82 ($p < 0,05$).

При увеличении $srRNFL$ на 10 мкм происходит увеличение MD на **-12,26 дБ** в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 19% наблюдаемой дисперсии показателя $srRNFL$ ($p < 0,05$).

3. Параметр ПКЧ на частоте 4 цикл/градус:

3a. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня $srRNFL$ для 3-й группы: $Y = 0,161 \times ПКЧ$ (дБ) + 78,72 ($p < 0,05$).

При увеличении $srRNFL$ на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **1,36 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 32% наблюдаемой дисперсии показателя $srRNFL$ ($p < 0,05$).

3b. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня $srRNFL$ для группы 3b: $Y = 0,2522 \times ПКЧ$ (дБ) + 70,19 ($p < 0,05$).

При увеличении $srRNFL$ на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **2,52 дБ** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 18% наблюдаемой дисперсии показателя $srRNFL$ ($p < 0,05$).

3с. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня срRNFL для 4-й группы: $Y = 0,1123 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 81,65$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **1,1 дБ** в группе пациентов ВПРС. Полученная модель объясняет 13% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

3д. Зависимость снижения ПКЧ на частоте 4 цикл/градус от уровня срRNFL для группы 4б: $Y = 0,2630 \times \text{ПКЧ (дБ)} + 81,65$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение ПКЧ на **2,63 дБ** в группе пациентов ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 23% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

4. Параметр МО:

4а. Зависимость снижения МО от уровня срRNFL для 3-й группы: $Y = 0,1368 \times \text{МО (мм}^3) - 58,71$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение МО на **1,36 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 54% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,0005$).

4б. Зависимость снижения МО от уровня срRNFL для группы 3в: $Y = 0,1484 \times \text{МО (мм}^3) - 61,79$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение МО на **1,48 мкм** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 50% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,0001$).

4с. Зависимость снижения МО от уровня срRNFL для 4-й группы: $Y = 0,1594 \times \text{МО (мм}^3) - 64,85$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение МО на **1,59 мкм** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 35% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,0005$).

4д. Зависимость снижения МО от уровня срRNFL для группы 4б: $Y = 0,1678 \times \text{МО (мм}^3) - 75,35$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение МО на **1,68 мкм** в группе пациентов с ВППС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 52% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,0001$).

5. Параметр wiVD:

5a. Зависимость снижения wiVD от уровня срRNFL для 3-й группы:
 $Y = 0,3654 \times \text{wiVD (мм/мм}^2) + 20,12$ ($p < 0,0001$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **3,65 мм/мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 19% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,0005$).

5b. Зависимость снижения wiVD от уровня срRNFL для группы 3b:
 $Y = 0,3720 \times \text{wiVD (мм/мм}^2) + 14,00$ ($p < 0,005$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **3,72 мм/мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 21% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,005$).

5c. Зависимость снижения wiVD от уровня срRNFL для 4-й группы:
 $Y = 0,9326 \times \text{wiVD (мм/мм}^2) + 63,28$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **9,33 мм/мм²** в группе пациентов с ВППС. Полученная модель объясняет 34% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

5d. Зависимость снижения wiVD от уровня срRNFL для группы 4b:
 $Y = 0,6376 \times \text{wiVD (мм/мм}^2) + 66,13$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит снижение wiVD на **6,38 мм/мм²** в группе пациентов с ВППС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 25% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

6. Параметр ррwiPD:

6a. Зависимость снижения ррwiPD от уровня срRNFL для 3-й группы:
 $Y = 3,0024 \times \text{ppwiPD (\%)} - 77,12$ ($p < 0,0001$).

При увеличении $cpRNFL$ на 10 мкм происходит снижение $ppwiPD$ на **30,0%** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 35% наблюдаемой дисперсии показателя $cpRNFL$ ($p < 0,0005$).

6b. Зависимость снижения $ppwiPD$ от уровня $cpRNFL$ для группы 3b:
 $Y = 1,6311 \times ppwiPD (\%) - 39,53$ ($p < 0,0005$).

При увеличении $cpRNFL$ на 10 мкм происходит снижение $ppwiPD$ на **16,31%** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 33% наблюдаемой дисперсии показателя $cpRNFL$ ($p < 0,001$).

6c. Зависимость снижения $ppwiPD$ от уровня $cpRNFL$ для 4-й группы:
 $Y = 3,6263 \times ppwiPD (\%) - 53,75$ ($p < 0,0001$).

При увеличении $cpRNFL$ на 10 мкм происходит снижение $ppwiPD$ на 36,26% в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 30% наблюдаемой дисперсии показателя EDSS ($p < 0,0001$).

6d. Зависимость снижения $ppwiPD$ от уровня $cpRNFL$ для группы 4b:
 $Y = 2,671 \times ppwiPD (\%) - 44,97$ ($p < 0,05$).

При увеличении $cpRNFL$ на 10 мкм происходит снижение $ppwiPD$ на 26,71% в группе пациентов с ВПРС с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 22% наблюдаемой дисперсии показателя $cpRNFL$ ($p < 0,05$).

7. Параметр VD ДЗН:

7a. Зависимость снижения VD ДЗН от уровня $cpRNFL$ для 3-й группы:
 $Y = 0,0214 \times VD \text{ ДЗН (мм}^2\text{)} + 85,72$ ($p < 0,05$).

При увеличении $cpRNFL$ на 10 мкм происходит снижение VD ДЗН на **0,21 мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет. Полученная модель объясняет 29% наблюдаемой дисперсии показателя $cpRNFL$ ($p < 0,05$).

7b. Зависимость снижения VD ДЗН от уровня $cpRNFL$ для группы 3b:
 $Y = 0,1033 \times VD \text{ ДЗН (мм}^2\text{)} + 84,07$ ($p < 0,05$).

При увеличении $cpRNFL$ на 10 мкм происходит снижение VD ДЗН на **0,10 мм²** в группе пациентов с РРС длительностью более 10 лет с ОН в анамнезе. Полученная модель объясняет 51% наблюдаемой дисперсии показателя $cpRNFL$ ($p < 0,05$).

7с. Зависимость увеличения VD ДЗН от уровня срRNFL для 4-й группы:
 $Y = -0,02644 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) + 67,76$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит увеличение VD ДЗН **на 0,26 мм²** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 10% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

7д. Зависимость увеличения VD ДЗН от уровня срRNFL для 4-й группы:
 $Y = -0,2622 \times \text{VD ДЗН (мм}^2) + 61,67$ ($p < 0,05$).

При увеличении срRNFL на 10 мкм происходит увеличение VD ДЗН **на 0,26 мм²** в группе пациентов с ВПРС. Полученная модель объясняет 26% наблюдаемой дисперсии показателя срRNFL ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) — хроническое неврологическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительной демиелинизацией и нейродегенерацией ЦНС. Примерно в 90% случаев РС манифестирует первым клиническим эпизодом — ОН, указывающим на демиелинизацию ЦНС, без признаков распространения активности заболевания во времени и пространстве, необходимых для диагностики РС. Высокая распространенность поражения зрительной системы, а также доступность сетчатки как единственного места, где немиелиновые аксоны могут быть исследованы *in vivo* у человека, вызвали растущий интерес к афферентному зрительному пути как модели рассеянного склероза [57]. Установление времени потери нейроаксонов при РС имеет решающее значение для изучения оценки эффективности потенциальных терапевтических средств, предназначенных для лечения прогрессирующего заболевания и предотвращения развития осложнений и инвалидизации.

Большим количеством исследований предполагалось, что потеря нейроаксонов является субстратом, лежащим в основе потери объема головного мозга на МРТ. Обычно используемые технологии МРТ головного мозга не обладают специфичностью в этом отношении, что делает сетчатку привлекательным дополнительным местом для мониторинга. В нашем исследовании при изучении функциональных, структурных и микроциркуляторных особенностей изменения зрительного нерва и сетчатки выявлено потенциально предсказуемое их изменение как по мере длительности РС, так и при переходе в более тяжелый тип течения.

Показатели ЗВП, отражающие процесс нейродегенерации уже на начальных стадиях заболевания, должны быть учтены при оценке активности РС. При этом наиболее значимым является изменение латентности P100, что может быть свидетельством потери аксонов уже на ранних стадиях, первичности изменений ЗВП и возможности их ранней диагностики даже на доклинической стадии. Рост

латентности по мере развития и прогрессирования заболевания позволяет рассматривать этот показатель как отражение уровня потери миелинизации зрительного пути.

Показатели MD и ПКЧ являются менее специфичными в отношении разграничения воспалительных и дегенеративных процессов, но отражают комплексную картину поражений при РС. Анализ динамики и взаимосвязи функциональных показателей, особенно в группах с длительным стажем, но разными типами течения РС (РРС и ВПРС), позволил предположить, что максимально быстрое повреждение происходит на ранних стадиях заболевания, по мере развития РС наблюдается постепенное снижение темпов атрофии нервной ткани, и, несмотря на патогенетический вариант течения заболевания, ведущую роль играет накопительный фактор, проявляющийся в более значимой потере функции у пациентов с более продолжительным РС. В связи с этим представляет интерес динамика полученных количественных структурных изменений, определяемых с помощью ОКТ и отражающих активность нейроаксональной дегенерации.

До настоящего времени наиболее важной считается оценка слоя нервных волокон сетчатки, состоящих из немиелинизированных аксонов, происходящих из ганглиозных клеток, расположенных в GCL+IPL под RNFL. В нашем исследовании также показано изменение срRNFL. Пациенты с дебютом РС без ОН имели максимальное значение срRNFL ($93,59 \pm 13,25$ мкм), при длительности заболевания более 10 лет этот показатель составил $88,63 \pm 14,53$ мкм, минимальные цифры зарегистрированы в группах с вторично-прогрессирующим течением ($76,37 \pm 14,77$ мкм). Аналогично прослежено и прогрессирующее снижение толщины срGCL+IPL во всех группах по мере развития заболевания с наибольшим значением при дебюте РС ($78,64 \pm 7,78$ мкм) и максимальной клеточной потерей в группе с вторично-прогрессирующим течением ($67,34 \pm 9,77$ мкм), что является подтверждением выраженности развития нейродегенеративных изменений. При сравнении показателей внутри групп наименьшие значения отмечены в группах с ОН с максимальным стажем РРС, течение

которого характеризуется повторяющимися воспалительными эпизодами, а вклад нейродегенерации имеет вторичное значение. Наличие ОН в анамнезе в среднем на $5,5 \pm 1,87\%$ влияло на выраженность снижения $cpGCL+IPL$ в аналогичных по длительности и течению группах. Полученные данные показывают бóльшую чувствительность ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки к демиелинизирующим воспалительным процессам, чем к механизмам нейродегенерации, которые тем не менее вносят свой вклад в патологический процесс, что подтверждается дегенерацией $GCL+IPL$ у пациентов, не имеющих оптических невритов в анамнезе.

Измерение толщины слоя нервных волокон является объективным показателем целостности аксонов. Полученные с помощью ОКТ показатели толщины и объема макулы иногда считаются оценкой целостности нейронов сетчатки. Доминирующее сосредоточение большинства исследователей на характеристиках влияния ретробульбарной демиелинизации ЗН на архитектуру проксимальных аксонов и нейронов сетчатки согласно теории демиелинизации ЗН, приводящей к ретроградной аксональной дегенерации и завершающейся гибелью ганглиозных клеток, может быть изменено полученными нами результатами. Можно предположить, что первичный процесс, нацеленный на нейроны сетчатки и независимый от оптической нейропатии, может также действовать при РС, что потенциально аналогично раннему воздействию на компартмент серого вещества при рассеянном склерозе. В нашем исследовании сравнение групп пациентов с различным стажем заболевания и вариантами его течения показало, что у части пациентов с РС наблюдается значительное истончение как ВЯС, так и НЯС, проявляющееся в уменьшении МО, что согласуется с опубликованными результатами патологоанатомических исследований, показывающими потерю не только ганглиозных клеток сетчатки, но и нейронов ВЯС (биполярных, горизонтальных и амакриновых клеток) в сетчатке пациентов с РС. Наше исследование подтверждает гипотезу о том, что у некоторых пациентов с рассеянным склерозом первичная патология нейронов сетчатки *in vivo*

распространяется на наружные слои сетчатки и может возникать независимо от патологии зрительного нерва, тракта или ганглиозных клеток [109]. Патология сетчатки может развиваться не только вследствие воспалительных атак на передний оптический путь, вызывающих ретроградную дегенерацию аксонов и нейронов с истончением RNFL и потерей ганглиозных клеток сетчатки, но и сама сетчатка может быть основной мишенью дегенеративных или воспалительных процессов. Доказательством этого предположения стало изучение взаимосвязи между $cpGCL+IPL$ и $cpRNFL$, выявившее высокие корреляционные связи у пациентов как с начальными проявлениями РС ($r = 0,73, p < 0,01$), при средней длительности заболевания с перенесенными ОН ($r = 0,83, p < 0,01$), так и после изменения типа течения РС ($r = 0,81, p < 0,01$), что является подтверждением развития нейродегенеративного процесса на различных уровнях поражения вне зависимости от клинического типа течения РС. Кроме того, обнаружены корреляции показателей ЗВП со $cpGCL+IPL$ и $cpRNFL$. Логично, что наиболее сильные корреляционные взаимосвязи получены в группе с РРС с максимальной длительностью, а минимальные — с наименьшим стажем заболевания, что говорит о постепенном изменении анатомических, структурных и функциональных показателей и постепенном «выравнивании» как структурного, так и функционального дефицита. Достаточно важными являются полученные нами результаты в виде значимого снижения $cpRNFL$ и $cpGCL+IPL$, которое наблюдалось на протяжении всего заболевания, но с выраженностью на ранних стадиях заболевания, что является свидетельством значительного прогрессирующего повреждения нейронов и аксонов, возникающего на самых ранних стадиях РС, и подтверждает необходимость раннего вмешательства для предотвращения этого повреждения. Динамику патогенеза РС подтверждает полученная в ходе данного исследования динамика цТХ: ретроградная нейродегенерация ганглиозных клеток и их аксонов приводит к обеднению сосудистой системы хориоидеи, выражаясь в уменьшении толщины последней, что четко просматривается по мере увеличения длительности РС и переходе его во

вторично-прогрессирующий тип. При этом у пациентов с ОН вследствие активного воспалительного процесса диагностировано увеличение цТХ.

Микроциркуляция зрительного нерва и сетчатки отражает дегенерацию аксонов и в целом характеризует нейродегенеративный процесс, проявляющийся в снижении плотности сосудов и плотности перфузии ДЗН, перипапиллярной и макулярной областей. В нашем исследовании констатировано прогрессивное уменьшение показателей по мере развития заболевания и перехода в более тяжелый тип течения с минимальными значениями у пациентов с вторично-прогрессирующим течением и наибольшей выраженностью в подгруппе с ОН. Однако изменения толщины хориоидеи ярко отражают перенесенные воспалительные эпизоды, что может помогать разграничивать острые эпизоды от накопления дегенеративных эффектов. Выявленное достоверное снижение перфузии определяется за счет анатомических особенностей кровоснабжения ДЗН, учитывая, что перфузия RNFL и GCL+IPL, максимально страдающих при РС, осуществляется из ПКС. При этом перфузия непосредственно зрительного нерва, имеющего обособленную от сетчатки сосудистую систему, при развитии прогрессирующего процесса ярко изменяет свои свойства по типу включения вторичных компенсаторных механизмов посредством увеличения площади васкуляризации. Полученные нами положительные корреляции между тяжестью нарушений перфузии и продолжительностью заболевания, а также EDSS ($P < 0,05$) [29] подтверждают гипотезу развития изменений церебральной гемодинамики при РС. Для дебюта РС и начала активного ремиттирующего течения характерно увеличение перфузии, а по мере перехода в прогрессирующий тип — ее снижение. Картина постепенного снижения микроциркуляции представляется и в анализе гемодинамики сетчатки, достигая своего выражения (обеднения) в группах с ВПРС.

Итогами проведенного корреляционного и регрессивного анализа стало определение потенциальных перспективных биомаркеров для прогнозирования течения РС, таких как увеличение латентности P100 и среднего отклонения светочувствительности сетчатки; снижение пространственной контрастной

чувствительности, толщины ганглиозных клеток, слоя нервных волокон сетчатки, макулярного объема, плотности перфузии макулярной и перипапиллярной областей; изменение микроциркуляции ДЗН и хориоидеи, которые могут являться предикторами прогрессирования заболевания и должны быть учтены при выборе модели ведения и лечения пациентов с рассеянным склерозом.

ВЫВОДЫ

1. Проспективный сравнительный анализ клинических данных 227 пациентов (318 глаз) в группе пациентов с РРС (180 пац/254 глаз) выявил функциональные (снижение ПКЧ 4 ц/гр на 7,73%, увеличение лР100 на 2,61%, MD на 20,51%), структурные (уменьшение срGCL+IPL на 10,9%, срRNFL на 8,8%, МО на 3,4%) и микроциркуляторные (снижение wiVD на 4,66%, wiPD на 6,73%, VD ДЗН на 9,28%, ppwiPD на 1,08%, ppwiF на 4,55%) изменения по сравнению с пациентами в группе дебюта РС ($p \leq 0,05$). При ВПРС (47 пац/64 глаз) отмечено дальнейшее значимое снижение ПКЧ 0,5 ц/гр на 13,7%, 2 ц/гр на 11,1%, 4 ц /гр на 15,6%; срGCL+IPL на 16,79%; срRNFL на 16,6%; МО 4,38%; wiVD на 10,76%; wiPD на 13,03%; ppwiPD на 2,01%; ppwiF на 9,52%; увеличение лР100 на 3,26%; MD на 121,8%; VD ДЗН на 10,23% ($p \leq 0,05$).

2. Наличие эпизодов ОН усугубляет выраженность изменений ЗН и сетчатки, сопровождаясь максимальным снижением ПКЧ 0,5 ц/гр на 20,9%, 2 ц/гр на 11,3%, 4 ц/гр на 11,8%; срGCL+IPL на 4,1%; срRNFL на 5,6%; wiVD на 6,4%; wiPD на 5,8%; ppwiPD на 0,4%; ppwiF на 4,7%, VD ДЗН на 4,9% и ростом MD на 30,6% при ВПРС ($p \leq 0,05$).

3. Методом простой линейной регрессии показано соответствие выраженности изменения структурно-функциональных и микроваскулярных показателей степени инвалидизации EDSS, увеличение которой на 1 балл сопровождается снижением ПКЧ 0,5 ц/гр на 0,02%, 2 ц/гр на 0,38%, 4 ц/гр на 6,25%; срGCL+IPL на 2,29%; срRNFL на 2,91%; МО на 5,95 %; wiVD на 15,2%; wiPD на 1,1%; ppwiPD на 2,0%; ppwiF на 758,95%; увеличением MD на 26,48%; лР100 на 1,84%; VD ДЗН на 22,44% ($p \leq 0,05$).

4. Снижение ПКЧ 4 ц/гр на 5,5%, срGCL+IPL на 9,1%, срRNFL на 7,6%, МО на 2,15%, wiVD на 3,4%, wiPD на 5,12% и увеличение лР100 на 0,4%, MD на 6,87% и VD ДЗН на 9,9% в течение 5 лет определяет риск прогрессии заболевания в группах РРС.

5. Наиболее чувствительным маркером потери слоев нейросенсорной сетчатки является снижение толщины $cpGCL+IPL$ в нижнем секторе от 2,17% до 9,86% в зависимости от стажа заболевания при РС с дальнейшим вовлечением нижне-носового сектора при трансформации во ВПРС.

6. Изменение параметров LCD (увеличение на 7,8% при РС длительностью более 10 лет и на 3,1% при ВПРС) является подтверждением прогрессирования нейродегенеративного процесса, усугубляющегося при наличии ОН (на 7,1% и 6,2% соответственно).

7. Количество и локализация ГРФ в НЯС и ВЯС от единичных (9,1–27,27%) при дебюте РС до 80,1–84,21% при длительности РС до 10 лет и 100% при стаже более 10 лет и ВПРС соответствует длительности и типу течения РС и является отражением хронического воспалительного процесса.

8. С целью раннего выявления офтальмологических маркеров и эффективного мониторинга прогрессирования РС необходимо использование специальных методов диагностики, включая ЗВП, периметрию, ПКЧ, ОКТ и ОКТА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния ЗН и сетчатки у пациентов с РС и прогнозирования течения заболевания целесообразно ежегодное проведение полного офтальмологического обследования с использованием алгоритма мультимодальной диагностики (рис. 48), с включением мониторинга функциональных (ПКЧ, лР100, MD), структурных (срGCL+IPL, срRNFL, MO) и микроциркуляторных (wiVD, wiPD, VD ДЗН) показателей.

2. Наличие ОН необходимо считать фактором риска прогрессирования РС, что определяет необходимость выполнения алгоритма обследования не реже 1 раза в 6 месяцев с целью контроля за течением заболевания.

3. Констатация выявленных маркеров прогрессирования РС определяет значимость междисциплинарного взаимодействия со специалистами центра РС с целью коррекции или оптимизации патогенетического лечения.



Рисунок 48 — Схема мониторинга пациентов РС

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- GCL+IPL (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer) — комплекс ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки
- EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации
- FDT-периметрия (Frequency Doubling Perimetry) — периметрия с удвоенной пространственной частотой
- Inner mean — внутренний сектор
- HLA (Human Leukocyte Antigens) — человеческие лейкоцитарные антигены
- LC (Lamina Cribrosa) — решетчатая пластинка
- LCD (Lamina Cribrosa Depth) — глубина решетчатой пластинки
- LCT (Lamina Cribrosa Thickness) — толщина решетчатой пластинки
- MD (mean deviation) — среднее отклонение
- MHC (Major Histocompatibility Complex — главный комплекс гистосовместимости)
- Outer mean — внешний сектор
- RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) — слой нервных волокон сетчатки
- PD (Vessel Density) — плотность перфузии
- ppwiF (peripapillary whole-image flow index) — средний индекс циркуляции
- ppwiPD (peripapillary whole-image perfusion density) — средняя gthbgfgbkkyfz плотность перфузии
- PSD (Pattern Standard Deviation) — стандартное отклонение паттерна)
- VD (Vessel Density) — сосудистая плотность
- VD ДЗН — сосудистая плотность диска зрительного нерва
- wiPD (whole-image perfusion density) — средняя плотность перфузии
- wiVD (whole-image vessel density) — средняя плотность сосудов
- aP100 — амплитуда P100
- ВППС — рассеянный склероз с вторично-прогрессирующим течением

ВЯС — внутренний ядерный слой

ГКС — ганглиозные клетки сетчатки

ГлКС — глубокое капиллярное сплетение

ГРФ — гиперрефлективные фокусы

ДЗН — диск зрительного нерва

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВП — зрительные вызванные потенциалы

ЗЛ — зрительная лучистость

ЗН — зрительный нерв

ЗТ — зрительный тракт

лР100 — латентность Р100

МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения

МРТ — магнитно-резонансная томография

МО — макулярный объем

НДЗ — нейродегенеративные заболевания

НЯС — наружный ядерный слой

ОН — оптический неврит

ОКТ — оптическая когерентная томография

ОКТА — оптическая когерентная томография в режиме ангио

ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

ПКС — поверхностное капиллярное сплетение

ПКЧ — пространственная контрастная чувствительность

РС — рассеянный склероз

РРС — рассеянный склероз с ремитирующим течением

срGCL+IPL (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer) — средняя толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя сетчатки

срRNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно

ТХ — толщина хориоидеи

ФАЗ — фовеолярная аваскулярная область

ц/гр — цикл-градус

цТХ — центральная толщина хориоидеи

ЦНС — центральная нервная система

ЦТС — центральная толщина сетчатки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Динамика эпидемиологических показателей рассеянного склероза на юге западной Сибири / И. Е. Архипов [и др.] // Научные тезисы международного конгресса «Рассеянный склероз и другие нейроиммунологические заболевания — 2024. МАВРС» (принято в печать).
2. Елисеева Д. Д., Захарова М. Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022. Т. 122, № 7, вып. 2. С. 5–13.
3. Иойлева Е. Э., Кривошеева М. С., Смирнова М. А. Анализ структурно-топографического взаимодействия локализации очагов демиелинизации и поражения зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 10. С. 15–21.
4. Кубарко А. И., Кубарко Н. П., Кубарко Ю. А. Световая чувствительность зрительной системы как функциональный биомаркер нейрональных повреждений при рассеянном склерозе у пациентов с перенесенным острым ретробульбарным оптическим невритом и без него // Междунар. неврол. журн. 2016. № 4 (82). С. 13–22.
5. Микроциркуляторные и функциональные изменения в сетчатке и каналах зрительной системы при рассеянном склерозе / Е. П. Лантух [и др.] // Российский офтальмологический журнал. 2017. Т. 10. № 3. С. 29–41.
6. Морфология диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки на основе swept-source технологий / Р.Р. Файзрахманов [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. 2020. № 1 (32). С. 380–383.
7. Неврология: национальное руководство: в 2 т. Т. 1 / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 448–477.
8. Оптический неврит на фоне рассеянного склероза / Е. К. Елисеева [и др.] // Восток-Запад. 2018. № 2. С. 112–115.

9. Рамазанова Б. М., Пажигова З. Б. Рассеянный склероз, заболевание определенных наций // *Международный студенческий научный вестник*. 2016. № 4-1. С. 81.
10. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности их клинического контроля / О. А. Киселева [и др.] // *Российский офтальмологический журнал*. 2018. Т. 11, № 3. С. 76–83.
11. Ронзина И. А., Шеремет Н. Л., Жоржоладзе Н. В. Применение современных методов диагностики в определении уровня поражения зрительного анализатора // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2021. № 4. С. 145–147.
12. Суминов В. В., Анциферова Е. В. Сравнение распространенности рассеянного склероза в Российской Федерации и за ее пределами // *Молодежный инновационный вестник*. 2022. Т. 11. № 1. С. 314–317.
13. Эпидемиология рассеянного склероза в России, исторический обзор / А. Бойко [и др.] // *Мультисклеротическое демиелинизирующее расстройство*. 2016. Т. 1. С. 13.
14. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis / O. Outteryck [et al.] // *Mult. Scler.* 2015. Vol. 21. № 14. P. 1781–1793.
15. Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis / J. Plumb [et al.] // *Brain Pathol.* 2002. Vol. 12. № 2. P. 154–169.
16. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina / M. Wang [et al.] // *J. Neuroinflammation*. 2011. Vol. 8. P. 173.
17. Al-Mujaini A.S., Al-Mujaini M. S., Sabt B. I. Retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis with and without optic neuritis: a four-year follow-up study from Oman // *BMC Ophthalmol.* 2021. Vol. 21. № 1. P. 391.

18. Alonso R., Gonzalez-Moron D., Garcea O. Optical coherence tomography as a biomarker of neurodegeneration in multiple sclerosis: a review // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018. Vol. 22. P. 77–82.
19. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures / O. C. Murphy [et al.] // *Mult. Scler.* 2020. Vol. 26. № 7. P. 815–828.
20. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography / A. P. Henderson [et al.] // *Brain.* 2008. Vol. 131. Pt 1. P. 277–287.
21. Angiography with optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis / B. Cordon [et al.] // *PLoS One.* 2020. Vol. 15. № 12. P. e0243236.
22. Approaches to quantify optical coherence tomography angiography metrics / B. Tan [et al.] // *Ann. Transl. Med.* 2020. Vol. 8. № 18. P. 1205.
23. Arneth B. Up-to-date knowledge about the association between multiple sclerosis and the reactivation of human endogenous retrovirus infections // *Journal of Neurology.* 2018. Vol. 265. P. 1733–1739.
24. Association of retinal and macular damage with brain atrophy in multiple sclerosis / J. Dörr [et al.] // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 4. P. e18132.
25. Association of Retinal Architecture, Intrathecal Immunity, and Clinical Course in Multiple Sclerosis / B. Knier [et al.] // *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74, № 7. P. 847–856.
26. Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions / A. Klistorner [et al.] // *Neurology.* 2014. Vol. 82. № 24. P. 2165–2172.
27. Bidirectional Doppler Fourier-domain optical coherence tomography for measurement of absolute flow velocities in human retinal vessels / R. M. Werkmeister [et al.] // *Opt. Lett.* 2008. Vol. 33. № 24. P. 2967–2969.
28. Black J. A., Kocsis J. D., Waxman S. G. Ion channel organization of the myelinated fiber // *Trends Neurosci.* 1990. Vol. 13. № 2. P. 48–54.

29. Brain perfusion imaging with voxel-based analysis in secondary progressive multiple sclerosis patients with a moderate to severe stage of disease: a boon for the workforce / M. Taghizadeh Asl [et al.] // *BMC Neurol.* 2016. Vol. 16. P. 79.
30. Brains and peripheral blood mononuclear cells of multiple sclerosis (MS) patients hyperexpress MS-associated retrovirus/HERVW endogenous retrovirus, but not Human herpesvirus 6 / G. Mameli [et al.] // *Journal of General Virology.* 2007. Vol. 88. P. 264–274.
31. Britze J., Pihl-Jensen G., Frederiksen J. L. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurol.* 2017. Vol. 264. P. 1837–1853.
32. Brütting C., Stangl G. I., Staege M. S. Vitamin D, Epstein-Barr virus, and endogenous retroviruses in multiple sclerosis-facts and hypotheses // *J. Integr. Neurosci.* 2021. Vol. 20. № 1. P. 233–238.
33. Can Lamina Cribrosa Indicate Optic Neuritis in Multiple Sclerosis? / M. Hamamcı [et al.] // *Neurol. India.* 2022. Vol. 70. № 6. P. 2366–2370.
34. Cavanagh J. J., Levy M. Differential diagnosis of multiple sclerosis // *Presse Med.* 2021. Vol. 50. № 2. P. 104092.
35. Cerebral arterial bolus arrival time is prolonged in multiple sclerosis and associated with disability / Paling D. [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014. Vol. 34. № 1. P. 34–42.
36. Chalkley J., Berger J. R. Multiple sclerosis remission following antiretroviral therapy in an HIV-infected man // *Journal of Neurology.* 2014. Vol. 20. P. 640–643.
37. Chan J. W. Optic neuritis in multiple sclerosis // *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2002. Vol. 10. № 3. P. 161–186.
38. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study / J. Wuerfel [et al.] // *Brain.* 2004. Vol. 127. P. 111–119.
39. Changes in peripapillary choroidal thickness in patients with multiple sclerosis / E. Garcia-Martin [et al.] // *Act. Ophthalmol.* 2019. Vol. 97. № 1. P. e77–e83.

40. Chaplin T. A., Yu H. H., Rosa M. G. Representation of the visual field in the primary visual area of the marmoset monkey: magnification factors, point-image size, and proportionality to retinal ganglion cell density // *J. Comp. Neurol.* 2013. Vol. 521. № 5. P. 1001–1019.
41. Choi Y. K., Kim K. W. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication // *BMB Rep.* 2008. Vol. 41. № 5. P. 345–352.
42. Choroidal microvasculature dropout is spatially associated with optic nerve head microvasculature loss in open-angle glaucoma / M. K. Song [et al.] // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11. № 1. P. 15181.
43. Choroidal Thickness in Multiple Sclerosis: An Optical Coherence Tomography Study / A. Masala [et al.] // *J. Clin. Neurol.* 2022. Vol. 18. № 3. P. 334–342. Erratum in: *J. Clin. Neurol.* 2022. Vol. 18. № 5. P. 601.
44. Çınar B. P., Yorgun Y. G. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale // *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018. Vol. 55 (Suppl 1). P. S69–S75.
45. Clausen J. Endogenous retroviruses and MS: using ERVs as disease markers // *International MS Journal.* 2003. Vol. 10. P. 22–28.
46. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis / D. Miller [et al.] // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. № 5. P. 281–288.
47. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis / J.J. González-López [et al.] // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. P. 128517.
48. Compston A., Coles A. Multiple sclerosis // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9648. P. 1502–1517.

49. Contrast sensitivity in relapsing-remitting multiple sclerosis assessed by sine-wave gratings and angular frequency stimuli / J. G. Vieira-Gutemberg [et al.] // *Vis. Neurosci.* 2014. Vol. 31. № 6. P. 381–386.
50. Conventional perimetry, short-wavelength automated perimetry, frequency-doubling technology, and visual evoked potentials in the assessment of patients with multiple sclerosis / G. Corallo [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 15. № 6. P. 730–738.
51. Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability / D. S. Reich [et al.] // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 8. P. 998–1006.
52. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions / F. D. Lublin [et al.] // *Neurology.* 2014. Vol. 83. № 3. P. 278–286.
53. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson [et al.] // *The Lancet Neurology.* 2017. Vol. 17. № 2. P. 162–173.
54. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria / A. J. Thompson [et al.] // *Lancet Neurol.* 2018. Vol. 17. № 2. P. 162–173.
55. Diagnostic Power of Lamina Cribrosa Depth and Curvature in Glaucoma / S. H. Lee [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017. Vol. 58. № 2. P. 755–762.
56. Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis / N. Chirapapaisan [et al.] // *Doc. Ophthalmol.* 2015. Vol. 130. № 1. P. 25–30.
57. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes / F. Costello [et al.] // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 281. № 1-2. P. 74–79.
58. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome / D. T. Okuda [et al.] // *Ann. Neurol.* 2023. Vol. 93. № 3. P. 604–614.
59. Dinkin M. Trans-synaptic Retrograde Degeneration in the Human Visual System: Slow, Silent, and Real // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017. Vol. 17. № 2. P. 16.
60. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2013. Vol. 84. P. 427–432.

61. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide / K. J. Smith [et al.] // *Ann. Neurol.* 2001. Vol. 49. № 4. P. 470–476.
62. Evaluation of Choroidal Vascular Changes in Patients with Multiple Sclerosis Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography / E. Esen [et al.] // *Ophthalmologica.* 2016. Vol. 235. № 2. P. 65–71.
63. Evaluation of the effects of 1, 25 vitamin D₃ on regulatory T cells and T helper 17 cells in vitamin D-deficient women with unexplained recurrent pregnancy loss / E. Abdollahi [et al.] // *Current Molecular Pharmacology.* 2020. Vol. 13. P. 306–317.
64. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D / S. V. Ramagopalan [et al.] // *PLoS Genetics.* 2009. Vol. 5. P. e1000369.
65. Ferretti G., Bacchetti T. Peroxidation of lipoproteins in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 311. № 1-2. P. 92–97.
66. Flammer J., Pache M., Resink T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye // *Prog. Retin. Eye Res.* 2001. Vol. 20. № 3. P. 319–349.
67. Gandhi R., Laroni A., Weiner H. L. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2010. Vol. 221. № 1–2. P. 7–14.
68. Gene-environment interactions in multiple sclerosis: innate and adaptive immune responses to human endogenous retrovirus and herpesvirus antigens and the lectin complement activation pathway / T. Christensen [et al.] // *Journal of Neuroimmunology.* 2007. Vol. 183. P. 175–188.
69. Grandi N., Tramontano E. Type W Human Endogenous Retrovirus (HERV-W) Integrations and Their Mobilization by L1 Machinery: Contribution to the Human Transcriptome and Impact on the Host Physiopathology // *Viruses.* 2017. Vol. 9. № 7. P. 162.

70. Häusser-Kinzel S., Weber M. S. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 201.
71. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis / J. Wang [et al.] // *Cell.* 2020. Vol. 183. № 5. P. 1264–1281.e20.
72. HLA-DRB1*15:01 is a co-receptor for Epstein-Barr virus, linking genetic and environmental risk factors for multiple sclerosis / J. Menegatti [et al.] // *Eur. J. Immunol.* 2021. Vol. 51. № 9. P. 2348–2350.
73. Horton J. C., Hoyt W. F. Quadrantic visual field defect. A hallmark of lesions in extra-striate (V2/V3) cortex // *Brain.* 1991. Vol. 114. P. 1703–1718.
74. Howard J., Trevick S., Younger D. S. Epidemiology of Multiple Sclerosis // *Neurol Clin.* 2016. Vol. 34. № 4. P. 919–939.
75. Human endogenous retrovirus (HERV)-W ENV and GAG proteins: physiological expression in human brain and pathophysiological modulation in multiple sclerosis lesions / H. Perron [et al.] // *J. Neurovirol.* 2005. Vol. 11. № 1. P. 23–33.
76. Hyper-Reflecting Foci in Multiple Sclerosis Retina Associate With Macrophage/Microglia-Derived Cytokines in Cerebrospinal Fluid / M. Puthenparampil [et al.] // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 852183.
77. Hyperreflective dots in the avascular outer retina in relapsing-remitting multiple sclerosis / M. F. Schmidt [et al.] // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2023. Vol. 72. P. 104617.
78. Hyperreflective Foci in the Retina of Active Relapse-Onset Multiple Sclerosis / E. Pilotto [et al.] // *Ophthalmology.* 2020. Vol. 127. № 12. P. 1774–1776.
79. Identification of a unique TGF- β -dependent molecular and functional signature in microglia / O. Butovsky [et al.] // *Nat. Neurosci.* 2014. Vol. 17. № 1. P. 131–143.
80. Imaging of the optic disc and retinal nerve fiber layer in acute optic neuritis / M. J. Pro [et al.] // *J. Neurol. Sci.* 2006. Vol. 250. № 1-2. P. 114–119.

81. Immunohistochemical study of vascular injury in acute multiple sclerosis / A. J. Wakefield [et al.] // *J. Clin. Pathol.* 1994. Vol. 47. P. 129–133.
82. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach / G. G. Ortiz [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. P. 708659.
83. Impact of the environment on multiple sclerosis / K. I. Løken-Amsrud [et al.] // *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015. Vol. 135. № 9. P. 856–860.
84. Impaired retinal microcirculation in multiple sclerosis / H. Jiang [et al.] // *Mult. Scler.* 2016. Vol. 22. № 14. P. 1812–1820.
85. iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course // *Cell.* 2022. Vol. 185. № 19. P. 3467–3486.e16.
86. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis / E. Tátrai [et al.] // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 1. P. e30922.
87. Inflammatory response of endothelial cells to a human endogenous retrovirus associated with multiple sclerosis is mediated by TLR4 / A. Duperray [et al.] // *International Immunology.* 2015. Vol. 27. P. 545–553.
88. Insertional polymorphisms of full-length endogenous retroviruses in humans / G. Turner [et al.] // *Current Biology.* 2001. Vol. 11. P. 1531–1535.
89. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis // *Eye Brain.* 2016. Vol. 8. P. 195–202.
90. Kaur P., Bennett J. L. Optic neuritis and the neuro-ophthalmology of multiple sclerosis // *Int. Rev. Neurobiol.* 2007. Vol. 79. P. 633–663.
91. Kucharczuk J., Maciejek Z., Sikorski B. L. Optical coherence tomography in diagnosis and monitoring multiple sclerosis // *Neurol. Neurochir. Pol.* 2018. Vol. 52. № 2. P. 140–149.
92. Kurtzke J. F. A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis // *Neurology.* 1955. Vol. 5. № 8. P. 580–583.

93. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis // *Front Immunol.* 2019. Vol. 9. P. 3116.
94. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma / N. G. Strouthidis [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011. Vol. 52. № 3. P. 1206–1219.
95. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis / T. Zrzavy [et al.] // *Brain.* 2017. Vol. 140. № 7. P. 1900–1913.
96. Macular and Optic Nerve Head Vessel Density and Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma / S. Moghimi [et al.] // *Ophthalmology.* 2018. Vol. 125. № 11. P. 1720–1728.
97. Marburg Multiple Sclerosis Variant: Complete Remission with Very Early Administration of Mitoxantrone-A Case Report / N. Capet [et al.] // *Neurol. Ther.* 2022. Vol. 11. № 1. P. 507–513.
98. McGinley M. P., Goldschmidt C. H., Rae-Grant A. D. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review // *JAMA.* 2021. Vol. 325. № 8. P. 765–779.
99. Melnikov M., Lopatina A. Th17-cells in depression: Implication in multiple sclerosis // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1010304.
100. Mitochondrial dysfunction plays a key role in progressive axonal loss in Multiple Sclerosis / H. E. Andrews [et al.] // *Med. Hypotheses.* 2005. Vol. 64. № 4. P. 669–677.
101. Morphological Outer Retina Findings in Multiple Sclerosis Patients With or Without Optic Neuritis / L. Ziccardi [et al.] // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 858.
102. MRI reveals that early changes in cerebral blood volume precede blood-brain barrier breakdown and overt pathology in MS-like lesions in rat brain / K. A. Broom [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2005. Vol. 25. P. 204–216.
103. MS optic neuritis-induced long-term structural changes within the visual pathway / M. Pawlitzki [et al.] // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 7. № 2. P. e665.

104. Multiple Sclerosis Atlas: A Molecular Map of Brain Lesion Stages in Progressive Multiple Sclerosis / T. Frisch [et al.] // *Netw. Syst. Med.* 2020. Vol. 3. № 1. P. 122–129.
105. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study / N. M. Nielsen [et al.] // *Neurology*. 2017. Vol. 88. P. 44–51.
106. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients / C. Bjartmar [et al.] // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 48. № 6. P. 893–901.
107. No additional copies of HERV-Fc1 in the germ line of multiple sclerosis patients / K. K. Nissen [et al.] // *Virology*. 2012. Vol. 9. P. 188.
108. OCT and VEP correlate to disability in secondary progressive multiple sclerosis / A. Eklund [et al.] // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022. Vol. 68. P. 104255.
109. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration / A. J. Green [et al.] // *Brain*. 2010. Vol. 133. Pt 6. P. 1591–1601.
110. Optic Nerve Head Changes in Patients with Optic Neuritis Secondary to Multiple Sclerosis: A Comparison of the Affected and Fellow Healthy Eyes / S. Balci [et al.] // *Medeni Med. J.* 2020. Vol. 35. № 4. P. 330–337.
111. Optical Coherence Angiographic Demonstration of Retinal Changes From Chronic Optic Neuropathies / J. J. Chen [et al.] // *Neuroophthalmology*. 2017. Vol. 41. № 2. P. 76–83.
112. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration / K. M. Galetta [et al.] // *Neurotherapeutics*. 2011. Vol. 8. № 1. P. 117–132.
113. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis / R. I. Spain [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* 2018. Vol. 102. № 4. P. 520–524.

114. Optical coherence tomography angiography helps distinguish multiple sclerosis from AQP4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder / C. Liu [et al.] // *Brain Behav.* 2021. Vol. 11. № 5. P. e02125.

115. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis / N. Feucht [et al.] // *Mult. Scler.* 2019. Vol. 25. № 2. P. 224–234.

116. Optical coherence tomography angiography measurements in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / S. Mohammadi [et al.] // *J. Neuroinflammation.* 2023. Vol. 20. № 1. P. 85.

117. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis / X. Wang [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* 2014. Vol. 98. № 10. P. 1368–1373.

118. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study / K. Soelberg [et al.] // *Acta Neurol Scand.* 2018. Vol. 138. № 6. P. 566–573.

119. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination / B. Knier [et al.] // *Mult. Scler.* 2016. Vol. 22. № 7. P. 893–900.

120. Oxidative stress is differentially present in multiple sclerosis courses, early evident, and unrelated to treatment / M. Gironi [et al.] // *J. Immunol. Res.* 2014. P. 961863.

121. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings / G. C. Ebers [et al.] // *Lancet.* 2004. Vol. 363, № 9423. P. 1773–1774.

122. Peripapillary Vessel Density as Early Biomarker in Multiple Sclerosis / G. Cennamo [et al.] // *Front. Neurol.* 2020. Vol. 11. P. 542.

123. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D level in patients with psoriasis / C. Mattozzi [et al.] // *Age.* 2016. Vol. 56. P. 23–85.

124. Periventricular venous density in multiple sclerosis is inversely associated with T2 lesion count: a 7 Tesla MRI study / T. Sinnecker [et al.] // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 316–325.

125. Piedrabuena R., Bittar M. Optical coherence tomography and visual evoked potential and its relationship with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022. Vol. 57. P. 103420.
126. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography / S. Saidha [et al.] // *Brain.* 2011. Vol. 134. Pt 2. P. 518–533.
127. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cells and Axons in Nonoptic Neuritis Eyes in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Optical Coherence Tomography Study / E. C. Graham [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016. Vol. 57. № 4. P. 2311–2317.
128. Quantitative detection of epstein-barr virus DNA in cerebrospinal fluid and blood samples of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis / C. E. Cocuzza [et al.] ; EBV-MS Italian Study Group // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 4. P. e94497.
129. Racial and Ethnic Disparities in Multiple Sclerosis Prevalence / A. M. Langer-Gould [et al.] // *Neurology.* 2022. Vol. 98. № 18. P. e1818–e1827.
130. Relationship between contrast sensitivity test and disease severity in multiple sclerosis patients / A. Soler García [et al.] // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2014. Vol. 89. № 9. P. 347–351.
131. Retinal and optic nerve degeneration in patients with multiple sclerosis followed up for 5 years / E. Garcia-Martin [et al.] // *Ophthalmology.* 2017. Vol. 124. P. 688–696.
132. Retinal atrophy in relation to visual functioning and vision-related quality of life in patients with multiple sclerosis / L. J. Balk [et al.] // *Mult. Scler.* 2018. Vol. 24. № 6. P. 767–776.
133. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography / T. Oberwahrenbrock [et al.] // *Mult. Scler. Int.* 2012. P. 530305.
134. Retinal Hyperreflecting Foci Associate With Cortical Pathology in Multiple Sclerosis / M. Pengo [et al.] // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022. Vol. 9. № 4. P. e1180.

135. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / A. Petzold [et al.] ; ERN-EYE IMSVISUAL // *Lancet Neurol.* 2017. Vol. 16. P. 797–812.
136. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis / A. Rothman [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019. Vol. 6. № 2. P. 222–232.
137. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis / S. A. Trip [et al.] // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 58. № 3. P. 383–391.
138. Retinal vessel oximetry-calibration, compensation for vessel diameter and fundus pigmentation, and reproducibility / M. Hammer [et al.] // *J. Biomed. Opt.* 2008. Vol. 13. № 5. P. 054015.
139. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition / C. Walton [et al.] // *Mult Scler.* 2020. Vol. 26. № 14. P. 1816–1821.
140. Roodhooft J. M. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis // *Bull. Soc. Belg. Ophthalmol.* 2009. № 313. P. 65–68.
141. Sarkar S. K., Willson A. M. L., Jordan M. A. The Plasticity of Immune Cell Response Complicates Dissecting the Underlying Pathology of Multiple Sclerosis // *J. Immunol. Res.* 2024. P. 5383099.
142. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges / M. Rovaris Coles // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 4. P. 343–354.
143. Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis / N. Evangelou [et al.] // *Brain.* 2001. Vol. 124. Pt 9. P. 1813–1820.
144. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity / D. Sisto [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. Vol. 46. № 4. P. 1264–1268.
145. Systemic inflammatory response reactivates immune-mediated lesions in rat brain / S. Serres [et al.] // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. P. 4820–4828.

146. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications / G. R. Dos Passos [et al.] // *Mediators Inflamm.* 2016. P. 5314541.
147. The Impact of Lifetime Alcohol and Cigarette Smoking Loads on Multiple Sclerosis Severity / A. Ivashynka [et al.] // *Front Neurol.* 2019. Vol. 10. P. 866.
148. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies / E. K. Calton [et al.] // *PLoS ONE.* 2015. Vol. 10. P. e0141770.
149. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis / E. M. Frohman [et al.] // *Lancet Neurol.* 2005. Vol. 4. № 2. P. 111–121.
150. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis / H. Cheng [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007. Vol. 48. № 12. P. 5798–5805.
151. The role of microglia in multiple sclerosis / C. Luo [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017. Vol. 13. P. 1661–1667.
152. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain / L. Haider [et al.] // *Brain.* 2016. Vol. 139, Pt 3. P. 807–815.
153. The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis / E. H. Martínez-Lapiscina [et al.] // *Mult. Scler.* 2014. Vol. 20. № 13. P. 1678–1685.
154. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues / C. F. Burgoyne [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004. Vol. 45. № 12. P. 4388–4399.
155. Ton A. M. M., Vasconcelos C. C. F., Alvarenga R. M. P. Benign multiple sclerosis: aspects of cognition and neuroimaging // *Arq. Neuropsiquiatr.* 2017. Vol. 75. № 6. P. 394–401.
156. Toosy A. T., Mason D. F., Miller D. H. Optic neuritis // *Lancet Neurol.* 2014. Vol. 13. P. 83–99.

157. Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis / M. Puthenparampil [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 8. P. e0183957.
158. Tsang B. K., Macdonell R. Multiple sclerosis — diagnosis, management and prognosis // Aust. Fam. Physician. 2011. Vol. 40. № 12. P. 948–955.
159. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis / C. J. Willer [et al.] ; Canadian Collaborative Study Group // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. № 22. P. 12877–12882.
160. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis / R. M. Lucas [et al.] // Neurodegener Dis Manag. 2015. Vol. 5. № 5. P. 413–424.
161. Unilateral Pendular Nystagmus in Multiple Sclerosis: A Case Series / A. R. Vosoughi [et al.] // J. Neuroophthalmol. August 7, 2023. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001944
162. Vision and multiple sclerosis / S. J. Hickman [et al.] // Mult. Scler. Relat. Disord. 2014. Vol. 3. P. 3–16.
163. Vision and Vision-Related Measures in Progressive Multiple Sclerosis / Y. Backner [et al.] // Front. Neurol. 2019. Vol. 10. P. 455.
164. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis / L. J. Balcer [et al.] // Brain. 2015. Vol. 138. Pt. 1. P. 11–27.
165. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness / S. Saidha [et al.] // Mult. Scler. 2011. Vol. 17. № 12. P. 1449–1463.
166. Visual field impairment captures disease burden in multiple sclerosis / S. Ortiz-Perez [et al.] // J. Neurol. 2016. Vol. 263. № 4. P. 695–702.
167. Visually Evoked Potential as Prognostic Biomarker for Neuroaxonal Damage in Multiple Sclerosis From a Multicenter Longitudinal Cohort / F. C. Oertel [et al.] // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2023. Vol. 10. № 3. P. e200092.

168. Wagner C. A., Roqué P. J., Goverman J. M. Pathogenic T cell cytokines in multiple sclerosis // *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Vol. 217. P. e20190460.
169. Ward M., Goldman M. D. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis // *Continuum (Minneap Minn)*. 2022. Vol. 28. № 4. P. 988–1005.
170. Waxman S. G., Black J. A. Retinal involvement in multiple sclerosis // *Neurology*. 2007. Vol. 69. № 16. P. 1562–1563.
171. Will the real multiple sclerosis please stand up? / P. K. Stys [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci*. 2012. Vol. 13. № 7. P. 507–514.
172. Yang R., Dunn J. F. Multiple sclerosis disease progression: Contributions from a hypoxia-inflammation cycle // *Mult. Scler*. 2019. Vol. 25. № 13. P. 1715–1718.
173. Yilmaz H., Ersoy A., Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study // *Eye (Lond)*. 2020. Vol. 34. № 4. P. 771–778.