

*На правах рукописи*

Зубкова Маргарита Юрьевна

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

3.1.5. – Офтальмология (медицинские науки)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Фурсова Анжелла Жановна**

**Официальные оппоненты:**

**Киселева Татьяна Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, начальник отдела ультразвуковых исследований

**Файзрахманов Ринат Рустамович**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой глазных болезней Института усовершенствования врачей, заведующий Центром офтальмологии

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр “Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова”» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится 25 ноября 2024 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.К. Краснова» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, Б

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте [www.niigb.ru](http://www.niigb.ru). Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**М.Н. Иванов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), средняя распространенность которого составляет 33 случая на 100 тыс. населения [Frisch T., 2020]. Развитие заболевания определяется аутоиммунными реакциями посредством активации Т- и В-лимфоцитов, клеток микроглии и макрофагов, опосредующих демиелинизацию, ремиелинизацию и нейродегенерацию [Choi S., 2021]. Показано, что изменения зрительного нерва (ЗН) и сетчатки являются первичными при многих нейродегенеративных заболеваниях, включая РС [Иойлева Е. Э., 2019]. Оптический неврит (ОН) – одно из наиболее распространенных клинических проявлений РС, которое более чем в 20% случаев диагностируется при его дебюте [Kale N., 2016], около 45–80% пациентов переносят ОН на протяжении заболевания [Гусева Е.И., 2022]. Сетчатка, являясь начальным звеном зрительного пути, вместе с ЗН может рассматриваться в качестве органа-мишени при РС, представляя собой объект, наиболее доступный для неинвазивного исследования. Показано снижение толщины RNFL, GCL+IPL у пациентов с РС [Киселева Т.Н., 2024]. 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 [Елисеева Е.К., 2018].

**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 оптического неврита 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 РС и/или наличии острых воспалительных эпизодов (оптического неврита).

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

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

**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 локализации и количества гиперрефлективных фокусов (ГРФ) 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 (снижение 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%; увеличение LCD на 3,01%, лP100 на 2,33%, MD на 45,09%) и микроциркуляторными (снижение wiVD на 10,76%; ppwiF на 9,52%; увеличение 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% и 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%; МО 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 лично 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 Областного центра Рассеянного склероза ГБУЗ НСО «ГНОКБ» 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 148 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).

# СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Материалы и методы исследования

### Клиническая характеристика пациентов и дизайн исследования.

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «ГНОКБ» в период с марта 2022 г. по декабрь 2023 г. и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом организации (протокол от 14.03.2022 №1).

В исследование включено 227 пациентов (318 глаз): 180 пациентов (254 глаза) с ремиттирующим РС (РРС): 1-я группа – 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). Группы сравнения выбраны с учетом течения и длительности заболевания, в каждой из которых выделены подгруппы в зависимости от отсутствия (а) и наличия (б) ОН в анамнезе. Дизайн исследования представлен на рис. 1, клинико-демографические характеристики пациентов – в табл. 1.

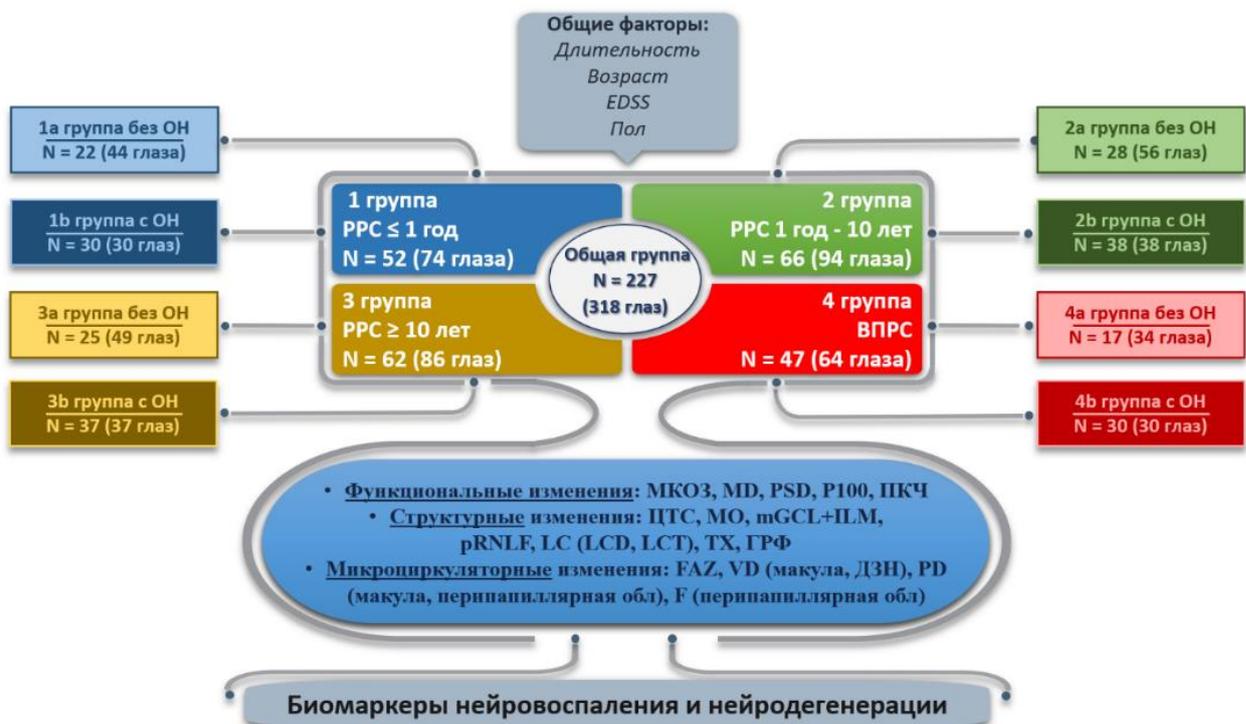


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Исходные клинико-демографические характеристики пациентов  
в группах исследования

Характеристики	Группы											
	1 (n=74)	1a (n=44)	1b (n=30)	2 (n=94)	2a (n=56)	2b (n=38)	3 (n=86)	3a (n=49)	3b (n=37)	4 (n=64)	4a (n=34)	4b (n=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
Пол (М/Ж)	24/50	19/25	5/25	31/63	20/36	11/27	25/61	14/35	11/26	16/48	9/25	7/23
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
Количество пациентов в группах а и b, %	–	59,5	40,5	–	59,6	40,4	–	57,0	43,0	–	55,2	44,8

Примечание: n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).

Критерии включения в исследование: наличие РРС или ВПРС; постоянной базисной терапии иммуномодуляторами, относящимися к первой линии ПИТРС: интерфероны- $\beta$  (интерферон  $\beta$ -1b, интерферон  $\beta$ -1a), глатирамера ацетат и терифлуномид. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и степени функциональных нарушений, согласно шкале статуса инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) с градацией оценки от 0 до 10 баллов, и не имели установленной группы инвалидности (EDSS до 5 баллов).

Критерии исключения: нарушение прозрачности оптических сред; максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ)  $< 0,01$ ; сферозэквивалент 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 по шкале EDSS.

**Методы исследования.** Всем пациентам выполнялись: визометрия с определением рефракции и МКОЗ (авторефрактокератометр URK-800F Unicos, Южная Корея); биомикроскопия; тонометрия по Маклакову; фундоскопия (Торсон-TRC-50DX, Япония); статическая периметрия с определением MD и PSD (по программе 24–2 SITA-Standard, Humphrey Visual Field Analyzer HFA-745i, Carl Zeiss Meditec, Inc., США); регистрация ЗВП с определением л100 и аР100 (Reti com, Roland Consult, Германия); определение ПКЧ на частотах 0,5/1/2/4/8/16 ц/гр

(«Зебра», в.3, Россия); ОКТ и ОКТА (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, 6×6 mm, ONH Angiography 4.5×4.5 mm с определением средней и по секторам толщины cpGCL+IPL и cpRNFL, ЦТС, площади ФАЗ, цТХ, wiPD, wiVD, ppwiPD ppwiF, VD ДЗН, LCD, LCT, количества и локализации ГРФ.

**Статистическая обработка результатов.** Полученные данные были обработаны при помощи пакетов программ OfficeStd.2016 (Excel 2016), Statistica 6.0, GraphPad Prism 9.2.0, ImageJ. 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  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **Анализ функциональных, структурных, микроваскулярных показателей у пациентов с РС**

Анализ функциональных показателей (табл. 2) продемонстрировал постепенное снижение МКОЗ по мере развития и смены типа течения заболевания, наиболее выраженное в группах с ОН и наименьшим значением в группе 4b ( $0,72 \pm 0,36$ ) (рис. 2А). Аналогично MD увеличивается по мере прогрессирования заболевания, особенно в группах с ОН, достигая минимума  $8,26 \pm 6,77$  дБ в группе 4b. PSD увеличивается и достигает своего максимума в группе 4b ( $6,32 \pm 5,02$  дБ). 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 ростом показателя по мере развития заболевания, что позволяет рассматривать этот показатель как отражение уровня миелинизации зрительного пути (рис. 2Б).

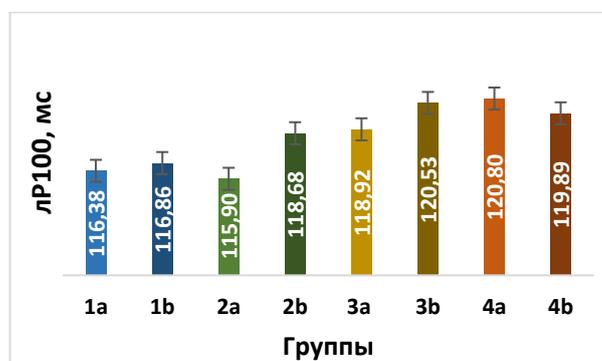
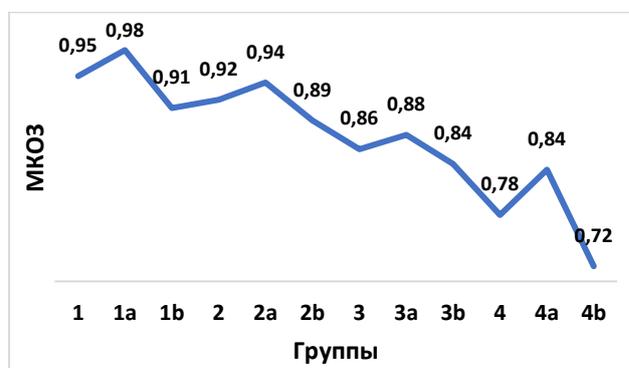
Изменения ПКЧ демонстрируют минимальные значения на частоте 0,5 ц/гр с наименьшим показателем в группе 4b ( $25,53 \pm 13,74$  дБ), «проседанием» графиков

на уровне 2–4 ц/гр, с наиболее выраженными изменениями также в группе 4b ( $31,4 \pm 13,38$  дБ и  $31,4 \pm 1,96$  дБ). Наиболее значимые корреляции EDSS, отражающей степень инвалидизации, с функциональными показателями продемонстрированы в табл. 3.

Таблица 2 – Функциональные показатели у пациентов в группах исследования, М±s

Показатель	Группы											
	1 (n=74)	1a (n=44)	1b (n=30)	2 (n=94)	2a (n=56)	2b (n=38)	3 (n=86)	3a (n=49)	3b (n=37)	4 (n=64)	4a (n=34)	4b (n=30)
МКОЗ	0,95 ±0,19	0,98 ±0,12	0,91 ±0,25	0,92 ±0,2	0,94 ±0,14	0,89 ±0,22	0,86 ±0,26	0,88 ±0,25	0,84 ±0,28	0,78 ±0,31	0,84 ±0,25	0,72 ±0,36
MD, дБ (-)	3,12 ±3,61	2,57 ±2,53	3,93 ±4,72	3,35 ±3,7	2,59 ±2,66	4,46 ±4,66	3,76 ±3,53	3,31 ±3,31	4,36 ±3,76	6,92 ±5,93	5,73 ±4,87	8,26 ±6,77
PSD, дБ	2,75 ±2,18	2,46 ±1,53	3,19 ±2,86	2,92 ±2,8	2,18 ±1,55	4,01 ±3,75	3,33 ±3,1	3,01 ±2,69	3,76 ±3,56	5,48 ±4,46	4,74 ±3,83	6,32 ±5,02
лР100, мс	117,57 ±6,97	118,38 ±6,38	117,86 ±7,9	118,0 ±12,6	116,9 ±15,23	118,68 ±6,9	119,61 ±5,47	118,92 ±5,9	120,53 ±4,72	120,37 ±15,73	120,8 ±6,82	119,89 ±22,0
аР100, мкм	15,11 ±5,48	15,54 ±5,32	14,48 ±5,73	12,98 ±5,12	13,05 ±4,8	12,87 ±5,66	12,87 ±5,04	13,33 ±5,13	12,27 ±4,91	10,69 ±4,26	10,78 ±3,71	10,59 ±4,88
ПКЧ 0,5 ц/гр, дБ	33,73 ±11,11	34,82 ±10,03	32,13 ±12,5	32,72 ±10,6	34,0 ±10,4	30,84 ±10,7	34,41 ±10,3	36,18 ±10,23	32,05 ±10,0	29,11 ±11,59	32,26 ±8,28	25,53 ±13,7
ПКЧ 1 ц/гр, дБ	37,19 ±9,58	37,45 ±9,05	36,8 ±10,46	39,02 ±9,22	40,54 ±8,67	36,79 ±9,67	40,51 ±8,62	42,24 ±7,46	38,22 ±9,58	35,31 ±10,74	37,65 ±8,49	32,67 ±12,44
ПКЧ 2 ц/гр, дБ	38,73 ±7,14	38,86 ±5,8	38,53 ±8,79	38,11 ±7,93	39,11 ±7,91	36,63 ±7,82	37,35 ±7,82	39,37 ±6,5	34,70 ±8,68	33,53 ±10,7	35,41 ±7,2	31,4 ±13,38
ПКЧ 4 ц/гр, дБ	39,85 ±8,14	40,0 ±7,11	39,63 ±9,58	37,66 ±7,99	38,71 ±8,73	36,11 ±6,6	36,74 ±7,4	38,37 ±7,33	34,59 ±7,07	33,63 ±9,13	35,59 ±4,99	31,4 ±1,96
ПКЧ 8 ц/гр, дБ	42,0 ±8,54	40,95 ±6,88	43,53 ±10,45	40,68 ±8,69	41,32 ±8,79	39,74 ±8,56	42,0 ±23,19	44,65 ±13,09	38,49 ±6,31	36,44 ±9,71	38,47 ±8,03	34,13 ±11,0
ПКЧ 16 ц/гр, дБ	43,27 ±10,25	43,59 ±8,57	42,8 ±12,47	43,74 ±8,92	44,57 ±9,77	42,43 ±7,5	44,03 ±8,47	44,59 ±7,96	43,30 ±9,16	40,25 ±11,57	42,29 ±9,66	37,93 ±13,19

Примечание: n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).



А

Б

Рисунок 2 – Динамика изменения МКОЗ (А) и лР100 (Б) в группах исследования

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа EDSS и функциональных показателей

Признак	Группы							
	1a (n=44)	1b (n=30)	2a (n=56)	2b (n=38)	3a (n=49)	3b (n=37)	4a (n=34)	4b (n=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 & лР100	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 & лР100	-0,37	-0,35	-0,28	-0,34	-0,62	-0,54	-0,27	-0,36
MD & лР100	-0,39	-0,54	-0,49	-0,53	-0,39	-0,44	-0,39	-0,42

Примечание: n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).

## Анализ структурных показателей ЗН и сетчатки у пациентов с РС

Анализ структурных показателей представлен в табл. 4. ЦТС в группах исследования статистически значимо не отличалась, но отмечена тенденция снижения макулярного объема (МО). Прогрессирующее снижение  $cpGCL+IPL$  зарегистрировано при дебюте РС ( $78,64 \pm 7,78$  мкм), достигая максимальной клеточной потери в группе ВПРС ( $67,34 \pm 9,77$  мкм). Наличие ОН в анамнезе в среднем на  $5,5 \pm 1,87\%$  влияло на выраженность снижения  $cpGCL+IPL$  в аналогичных по стажу и течению группах (рис. 3), топографическая заинтересованность локализации процесса представлена на рис. 4А. Аналогичная тенденция прослежена при анализе  $cpRNFL$  (рис. 3). Отмечено максимальное снижение  $cpRNFL$  в височном секторе с сохранением значения в нижнем секторе (рис. 5), при этом определена следующая последовательность их поражения: нижний  $\rightarrow$  верхний  $\rightarrow$  назальный  $\rightarrow$  височный (рис. 4Б).

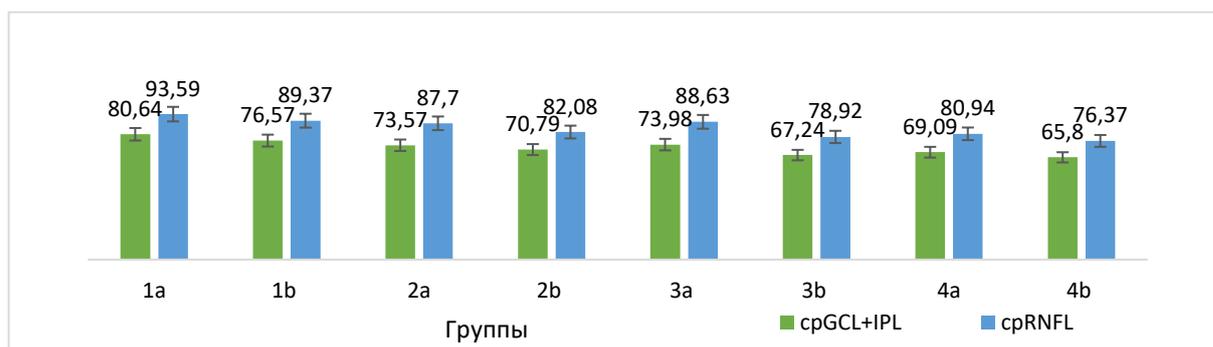


Рисунок 3 – Значения  $cpGCL+IPL$  и  $cpRNFL$  (мкм) в группах исследования

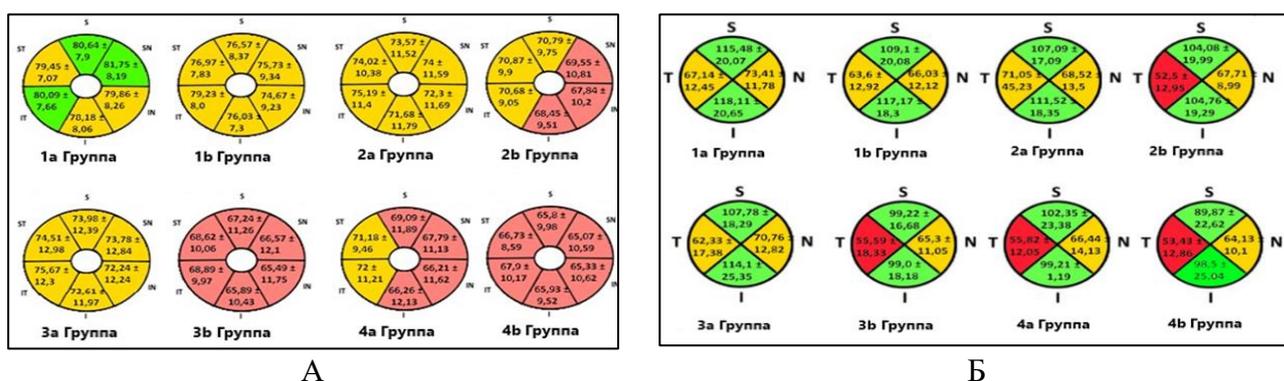


Рисунок 4 – Секторальный анализ  $cpGCL+IPL$  (А), мкм и  $cpRNFL$  (Б), мкм (секторы:

S – верхний, SN – верхне-носовой, IN – нижне-носовой, I – нижний, IT – нижне-височный, ST – верхне-височный)

Таблица 4 – Сравнительный анализ структурных показателей ДЗН и сетчатки в группах исследования, M±s

Показатель	Группы											
	1 (n=74)	1a (n=44)	1b (n=30)	2 (n=94)	2a (n=56)	2b (n=38)	3 (n=86)	3a (n=49)	3b (n=37)	4 (n=64)	4a (n=34)	4b (n=30)
ЦТС, мкм	257,03 ±21,42	258,3 ±22,47	255,17 ±20,01	249,05 ±24,55	250,73 ±29,52	246,05 ±14,48	246,37 ±24,07	246,51 ±24,1	246,19 ±24,37	253,02 ±19,5	256,24 ±21,34	249,37 ±16,78
МО, мм3	10,0 ±4,23	9,97 ±3,42	10,04 ±2,9	9,79 ±4,39	9,8 ±2,98	9,77 ±5,1	9,66 ±2,79	9,85 ±3,72	9,42 ±3,36	9,58 ±4,05	9,56 ±5,2	9,61 ±3,02
сpGCL+IPL, мкм	78,64 ±7,78	80,05 ±7,63	76,57 ±7,65	71,49 ±10,96	72,71 ±11,87	69,68 ±9,32	70,91 ±12	73,73 ±12,32	67,16 ±10,61	67,34 ±9,77	68,68 ±10,24	65,83 ±9,14
GCL+IPL в., мкм	78,99 ±8,28	80,64 ±7,9	76,57 ±8,37	72,45 ±10,87	73,57 ±11,52	70,79 ±9,75	71,08 ±12,31	73,98 ±12,39	67,24 ±11,26	67,55 ±11,08	69,09 ±11,89	65,8 ±9,98
GCL+IPL в.-нос., мкм	79,31 ±9,11	81,75 ±8,19	75,73 ±9,34	72,2 ±11,44	74 ±11,59	69,55 ±10,81	70,67 ±12,96	73,78 ±12,84	66,57 ±12,1	66,52 ±10,88	67,79 ±11,13	65,07 ±10,59
GCL+IPL н.-нос., мкм	77,76 ±8,98	79,86 ±8,26	74,67 ±9,23	70,5 ±11,27	72,3 ±11,69	67,84 ±10,2	69,34 ±12,43	72,24 ±12,24	65,49 ±11,75	65,8 ±11,09	66,21 ±11,62	65,33 ±10,62
GCL+IPL н., мкм	77,31 ±7,78	78,18 ±8,06	76,03 ±7,3	70,37 ±10,99	71,68 ±11,79	68,45 ±9,51	69,72 ±11,76	72,61 ±11,97	65,89 ±10,43	66,11 ±10,9	66,26 ±12,13	65,93 ±9,52
GCL+IPL н.-вис., мкм	79,74 ±7,76	80,09 ±7,66	79,23 ±8,0	73,33 ±10,68	75,19 ±11,4	70,68 ±9,05	72,76 ±11,79	75,67 ±12,3	68,89 ±9,97	70,08 ±10,85	72 ±11,21	67,9 ±10,17
GCL+IPL в.-вис., мкм	78,45 ±7,44	79,45 ±7,07	76,97 ±7,83	72,74 ±10,25	74,02 ±10,38	70,87 ±9,9	71,98 ±12,11	74,51 ±12,98	68,62 ±10,06	69,09 ±9,26	71,18 ±9,46	66,73 ±8,59
сpRNFL, мкм	91,88 ±12,99	93,59 ±13,25	89,37 ±12,38	85,43 ±17,48	87,7 ±20,07	82,08 ±12,24	84,45 ±14,71	88,63 ±14,53	78,92 ±13,2	78,8 ±15,21	80,94 ±15,48	76,37 ±14,77
RNFL в., мкм	112,89 ±20,19	115,48 ±20,07	109,1 ±20,08	105,87 ±18,28	107,09 ±17,09	104,08 ±19,99	104,09 ±18,02	107,78 ±18,29	99,22 ±16,68	96,5 ±23,69	102,35 ±23,38	89,87 ±22,62
RNFL нос., мкм	70,42 ±12,38	73,41 ±11,78	66,03 ±12,12	68,19 ±11,84	68,52 ±13,5	67,71 ±8,99	68,41 ±12,33	70,76 ±12,82	65,3 ±11,05	65,36 ±12,37	66,44 ±14,13	64,13 ±10,1
RNFL н., мкм	117,73 ±19,62	118,11 ±20,65	117,17 ±18,35	108,73 ±18,94	111,52 ±18,35	104,76 ±19,29	107,6 ±23,65	114,1 ±25,35	99,0 ±18,18	98,88 ±22,89	99,21 ±21,19	98,5 ±25,04
RNFL вис., мкм	65,70 ±12,68	67,14 ±12,45	63,6 ±12,92	63,55 ±36,89	71,05 ±45,23	52,5 ±12,95	59,43 ±18	62,33 ±17,38	55,59 ±18,33	54,7 ±12,4	55,82 ±12,05	53,43 ±12,86
ЦГХ, мкм	313,51 ±63,94	295,3 ±64,63	340,23 ±53,45	296,46 ±80,08	276,39 ±88,95	326,03 ±53,41	302,06 ±60,75	297,96 ±65,82	307,49 ±53,69	264,31 ±85,44	260,71 ±81,15	268,4 ±91,29
LCD, мкм	356,24 ±83,66	335,7 ±68,27	386,37 ±95,54	324,63 ±77,04	302,05 ±72,18	357,89 ±72,55	384± 120,59	371,7±1 31,44	400,2±1 04,0	367,3±1 35,54	356,3±1 38,95	379,8±1 32,81
LCT, мкм	211,61 ±35,43	214,39 ±34,93	207,53 ±36,35	228,78 ±50,04	221,96 ±47,32	238,82 ±52,83	235,4 ±48,77	242,57 ±46,35	225,89 ±50,89	222,88 ±39,86	230,79 ±42,22	213,9 ±35,6

Примечание: n – число глаз; p ≤ 0,05 (данные статистически значимы).

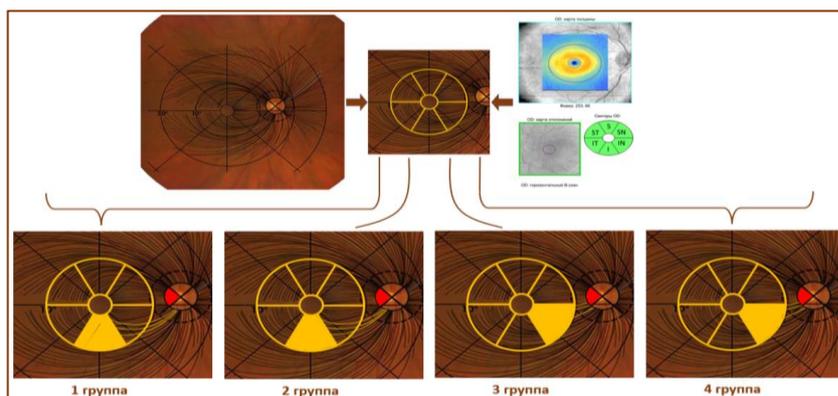


Рисунок 5 – Топографические особенности сpGCL+IPL и сpRNFL в группах исследования

При сравнительном анализе 3-й и 4-й групп, представляющих разные клинические типы РС с сопоставимой длительностью заболевания, выявлено более выраженное снижение сpRNFL по сравнению с сpGCL+IPL, которое объясняется

воздействием на аксоны комбинированных патофизиологических процессов (воспалительных демиелинизирующих и нейродегенеративных).

Корреляционные взаимосвязи между динамикой  $срGCL+IPL$  и  $срRNFL$  в группах исследования представлены в табл. 5. Учитывая высокий риск общих функциональных нарушений, определяющий активность и тип течения РС, при проведении анализа взаимосвязи между количественными критериями EDSS и структурными показателями сетчатки наиболее высокие корреляции выявлены в группе 3а ( $r = -0,48$ ,  $r = -0,52$ ,  $p = 0,01$ ).

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа структурно-функциональных показателей

Признак	Группы							
	1а (n=44)	1b (n=30)	2а (n=56)	2b (n=38)	3а (n=49)	3b (n=37)	4а (n=34)	4b (n=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
EDSS & ПКЧ (4 ц/гр)	-0,12	-0,15	-0,25	-0,28	-0,44	-0,32	-0,11	-0,34
$срGCL+IPL$ & MD	-0,27	-0,34	-0,43	-0,46	-0,53	-0,5	-0,26	-0,31
$срGCL+IPL$ & лР100	-0,23	-0,24	-0,35	-0,38	-0,57	-0,55	-0,36	-0,38
$срGCL+IPL$ & цТХ	0,18	-0,12	0,42	-0,13	0,21	-0,17	0,45	-0,15
$срGCL+IPL$ & кол-во ГРФ, ВЯС	-0,27	-0,38	-0,31	-0,37	-0,44	-0,41	-0,48	-0,42
$срGCL+IPL$ & кол-во 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
$срGCL+IPL$ & ПКЧ (4 ц/гр)	0,45	0,44	0,44	0,58	0,56	0,28	0,29	0,21
$срRNFL$ & MD	-0,16	-0,19	-0,44	-0,42	-0,55	-0,34	-0,31	-0,36
$срRNFL$ & лР100	-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
$срRNFL$ & кол-во ГРФ, ВЯС	-0,33	-0,27	-0,32	-0,31	-0,4	-0,44	-0,39	-0,41
$срRNFL$ & кол-во 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
$срRNFL$ & ПКЧ (4 ц/гр)	0,42	0,37	0,52	0,44	0,59	0,41	0,31	0,25

Примечание: n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).

Значимые корреляционные связи для  $срGCL+IPL$  обнаружены с  $срRNFL$ , лР100, MD и ПКЧ (4 ц/гр) в группах с длительным стажем РС, что позволяет судить о направленности нейродегенеративных процессов.

Одним из дополнительных структурных маркеров явилось изучение глубины решетчатой пластинки (LCD) и ее толщины (LCT), изменение которых представлено на рис. 6.

Проведенный анализ показал наличие ГРФ во всех группах исследования как на уровне НЯС, так и на уровне ВЯС. Отмечено увеличение количества ГРФ в НЯС и ВЯС от единичных случаев в 9,1% и 27,27% при дебюте РРС до 80,1% и 84,21% при длительности заболевания до 10 лет и в 100% при стаже более 10 лет с максимальным количеством при ВПРС (рис. 7). Полученные результаты

подтверждают роль активированной посредством воспалительных процессов микроглии, непосредственно участвующей в патогенезе РС.

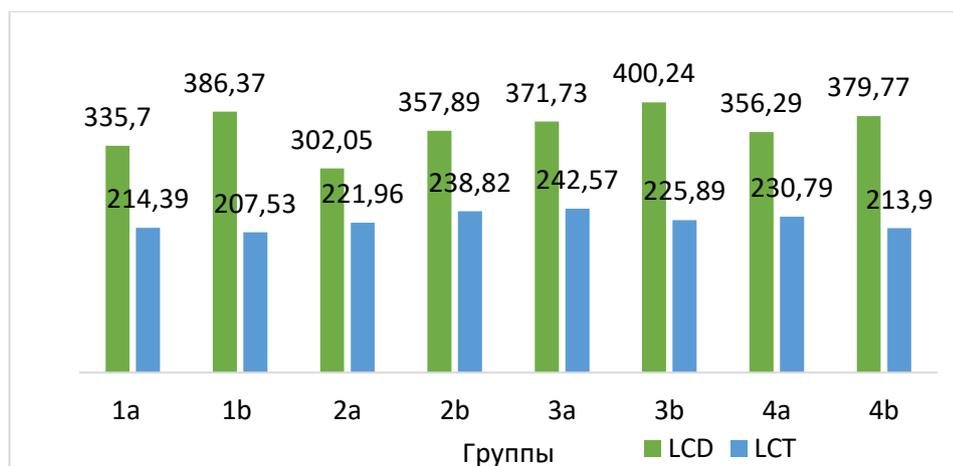


Рисунок 6 – Показатели глубины (LCD) и толщины (LCT) решетчатой пластинки в группах исследования, мкм

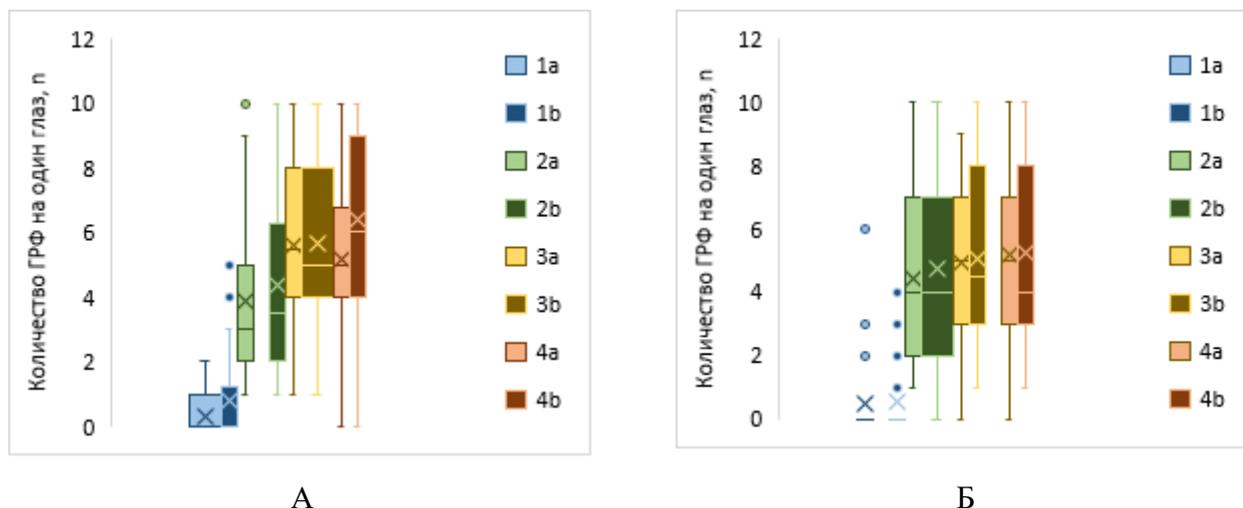


Рисунок 7 – Диапазон количества ГРФ на уровне ВЯС (А) и НЯС (Б) в группах исследования

### Анализ микроциркуляторных показателей ДЗН и сетчатки у пациентов с РС

Наиболее высокие значения цГХ выявлены на ранних стадиях и в группах с ОН, что подтверждает патогенетическую значимость воспалительных процессов, а снижение цГХ в группах с длительным стажем и ВПРС – нейродегенеративных (табл. 4). Учитывая наличие выраженных структурных изменений ДЗН, важным направлением нашего исследования являлось изучение перфузии ДЗН (табл. 6). Выявлено достоверное снижение перфузии на уровне ПКС, что объясняется анатомическими особенностями перфузии ДЗН. Минимальные значения VD ДЗН

зафиксированы в группах с наибольшей длительностью РС (3а –  $0,394 \pm 0,052 \text{ мм}^2$ ; 3b –  $0,361 \pm 0,094 \text{ мм}^2$ ) (рис. 8).

Таблица 6 – Сравнительный анализ показателей микроциркуляции перипапиллярной области и ДЗН в группах исследования

Показатель	Группы											
	1 (n=74)	1a (n=44)	1b (n=30)	2 (n=94)	2a (n=56)	2b (n=38)	3 (n=86)	3a (n=49)	3b (n=37)	4 (n=64)	4a (n=34)	4b (n=30)
<i>Секторальный анализ показателей ОКТА ДЗН</i>												
ppPD в. (%)	43,61 ±2,51	44,08 ±1,86	42,94 ±3,16	43,59 ±2,54	43,99 ±2,21	43 ±2,89	43,82 ±3,04	44,04 ±2,71	43,54 ±3,45	42,78 ±3,67	43,22 ±3,51	42,28 ±3,84
ppPD н. (%)	45,19 ±2,07	45,22 ±1,87	45,15 ±2,37	44,9 ±2,59	45,26 ±2,2	44,38 ±3,04	44,76 ±2,71	44,9 ±2,66	44,56 ±2,81	44,28 ±3,48	44,32 ±2,59	44,23 ±4,32
ppPD нос. (%)	43,9 ±1,89	44,1 ±1,86	43,61 ±1,93	43,54 ±2,11	43,8 ±2,25	43,16 ±1,86	43,6 ±5,14	43,4 ±6,25	43,86 ±3,17	43,7 ±3,15	43,84 ±3,12	43,53 ±3,22
ppPD вис. (%)	47,27 ±2,74	47,33 ±2,61	46,86 ±2,91	46,64 ±3,44	47,43 ±3,21	45,48 ±3,49	45,78 ±4,1	46,08 ±3,69	45,38 ±4,61	45,51 ±3,97	45,62 ±3,56	45,38 ±4,44
ppwiPD (%)	45,04 ±1,56	45,28 ±1,2	44,68 ±1,94	44,65 ±1,91	45,1 ±1,59	43,99 ±2,15	44,56 ±2,41	44,72 ±2,05	44,35 ±2,84	44,15 ±2,79	44,24 ±2,54	44,06 ±3,09
ppF в.	0,44 ±0,03	0,45 ±0,03	0,43 ±0,03	0,43 ±0,03	0,44 ±0,03	0,43 ±0,03	0,43 ±0,03	0,44 ±0,03	0,42 ±0,04	0,41 ±0,04	0,42 ±0,03	0,4 ±0,05
ppF н.	0,44 ±0,03	0,45 ±0,03	0,43 ±0,03	0,44 ±0,03	0,44 ±0,03	0,43 ±0,04	0,43 ±0,04	0,44 ±0,03	0,42 ±0,04	0,42 ±0,04	0,43 ±0,03	0,4 ±0,05
ppF нос.	0,46 ±0,04	0,47 ±0,04	0,44 ±0,04	0,45 ±0,04	0,45 ±0,04	0,45 ±0,04	0,44 ±0,04	0,45 ±0,04	0,43 ±0,05	0,42 ±0,05	0,43 ±0,04	0,41 ±0,05
ppF вис.	0,47 ±0,04	0,48 ±0,04	0,46 ±0,04	0,46 ±0,04	0,47 ±0,04	0,45 ±0,05	0,45 ±0,05	0,46 ±0,05	0,43 ±0,06	0,43 ±0,05	0,44 ±0,04	0,41 ±0,05
ppwiF	0,46 ±0,04	0,46 ±0,03	0,44 ±0,04	0,45 ±0,04	0,45 ±0,03	0,44 ±0,04	0,44 ±0,04	0,45 ±0,04	0,43 ±0,04	0,42 ±0,04	0,43 ±0,03	0,41 ±0,05
<i>Анализ показателей микроциркуляции ДЗН</i>												
VD ДЗН, мм <sup>2</sup>	0,391± 0,161	0,371 ±0,032	0,42 ±0,11	0,434 ±0,083	0,477 ±0,045	0,418 ±0,123	0,372±0, 16	0,394 ±0,052	0,361 ±0,094	0,431 ±0,074	0,447 ±0,151	0,425 ±0,06

Примечание n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).

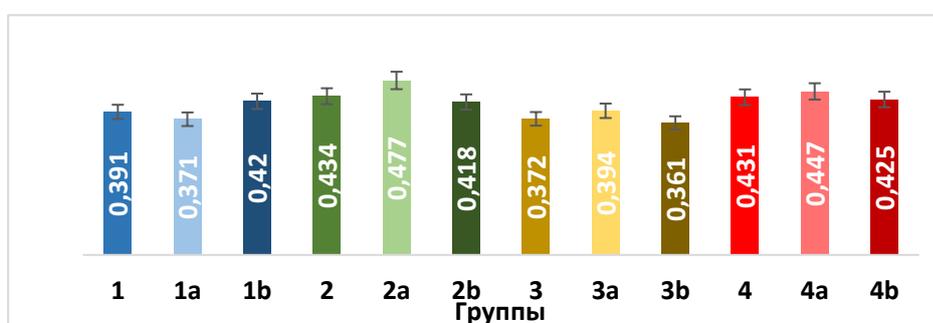


Рисунок 8 – Показатели VD ДЗН в группах исследования, мм<sup>2</sup>

При внутригрупповом анализе наиболее выраженное обеднение микроциркуляции перипапиллярной области выявлено у пациентов с ОН в группе 4b (ppwiPD =  $44,06 \pm 3,09\%$ ) с наибольшим выражением в верхнем секторе. Группы с ВПРС также имели минимальные общие и секторальные показатели индекса кровотока (ppwiPD =  $0,41 \pm 0,05\%$ ). Развитие гипоперфузии по мере прогрессирования РС и тяжести его течения, наиболее выраженное у пациентов с ОН в анамнезе, является подтверждением прогрессирующего развития нейродегенерации, сопровождающейся уменьшением потребности сетчатки в

кислороде и кровоснабжении. При анализе микроциркуляции макулярной области выявлена тенденция к снижению плотности сосудов и плотности перфузии по мере развития заболевания с максимальным снижением в группах с ОН (табл. 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ показателей микроциркуляции макулярной области по секторам в группах исследования

Показатель	Группы											
	1 (n=74)	1a (n=44)	1b (n=30)	2 (n=94)	2a (n=56)	2b (n=38)	3 (n=86)	3a (n=49)	3b (n=37)	4 (n=64)	4a (n=34)	4b (n=30)
ФАЗ, мм <sup>2</sup>	0,22 ±0,09	0,22 ±0,09	0,22 ±0,08	0,26 ±0,12	0,24 ±0,11	0,29 ±0,11	0,37 ±0,9	0,28 ±0,09	0,29 ±1,37	0,24 ±0,12	0,24 ±0,11	0,24 ±0,14
Inner mean VD (мм/мм <sup>2</sup> )	18,41 ±1,35	18,73 ±1,04	17,96 ±1,62	17,85 ±2,05	17,65 ±2,24	18,15 ±1,7	17,62 ±1,88	17,72 ±1,71	17,49 ±2,11	16,36 ±3,62	16,85 ±2,95	15,8 ±4,24
Outer mean VD (мм/мм <sup>2</sup> )	18,71 ±1,12	18,93 ±0,87	18,39 ±1,36	18,12 ±1,71	18,08 ±1,84	18,17 ±1,53	17,87 ±1,74	17,97 ±1,92	17,75 ±1,49	17,02 ±2,84	17,57 ±1,98	16,4 ±3,51
wiVD (мм/мм <sup>2</sup> )	18,43 ±1,15	18,68 ±0,85	18,06 ±1,42	17,81 ±1,78	17,75 ±1,91	17,91 ±1,57	17,61 ±1,75	17,72 ±1,84	17,45 ±1,62	16,64 ±2,99	17,16 ±2,18	16,06 ±3,65
Inner mean PD (%)	43,95 ±3,4	44,72 ±2,6	42,81 ±4,1	42,7 ±5,16	42,2 ±5,74	43,43 ±4,13	42,09 ±4,83	42,17 ±4,2	41,98 ±5,61	39,06 ±9,25	40,15 ±7,38	37,82 ±11
Outer mean PD (%)	46,18 ±2,91	46,77 ±2,06	45,32 ±3,7	44,85 ±4,28	44,65 ±4,71	45,15 ±3,61	44,13 ±4,61	44,33 ±4,96	43,86 ±4,15	41,93 ±7,43	43,17 ±5,12	40,53 ±9,29
wiPD (%)	45,97 ±2,99	45,71 ±2,06	44,13 ±3,82	43,73 ±4,44	43,53 ±4,89	44,04 ±3,72	43,07 ±4,54	43,31 ±4,62	42,76 ±4,46	40,67 ±7,68	41,81 ±5,58	39,38 ±9,46

Примечание n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).

## Корреляционный анализ структурных и микроциркуляторных параметров

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа структурных и микроваскулярных показателей

Признак	Группы							
	1a (n=44)	1b (n=30)	2a (n=56)	2b (n=38)	3a (n=49)	3b (n=37)	4a (n=34)	4b (n=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	-0,14	-0,09
RNFL & wiVD	0,39	0,35	0,44	0,28	0,52	0,56	0,28	0,26
RNFL & wiPD	0,36	0,27	0,45	0,36	0,51	0,55	0,28	0,24
RNFL & ppwiPD	0,55	0,77	0,53	0,86	0,76	0,67	0,88	0,44
RNFL & ppwiF	0,79	0,44	0,76	0,83	0,84	0,61	0,64	0,4
RNFL & 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	0,1	0,03	0,02	0,02	-0,21	0,22	-0,18

Примечание: n – число глаз;  $p \leq 0,05$  (данные статистически значимы).

Проведенный анализ (табл. 8) показал наиболее высокую силу взаимосвязи cpRNFL и cpGCL+IPL с показателями микроциркуляции, что свидетельствует об обеднении кровотока вследствие потери ретинальной ткани, развивающихся

гипоксических механизмах по мере прогрессирования РС. Корреляции с VD ДЗН являлись средними при небольшом стаже заболевания, теряли силу при длительном течении и приобретали обратный характер при ВПРС, отражая динамику классического патогенеза РС (рис. 9).

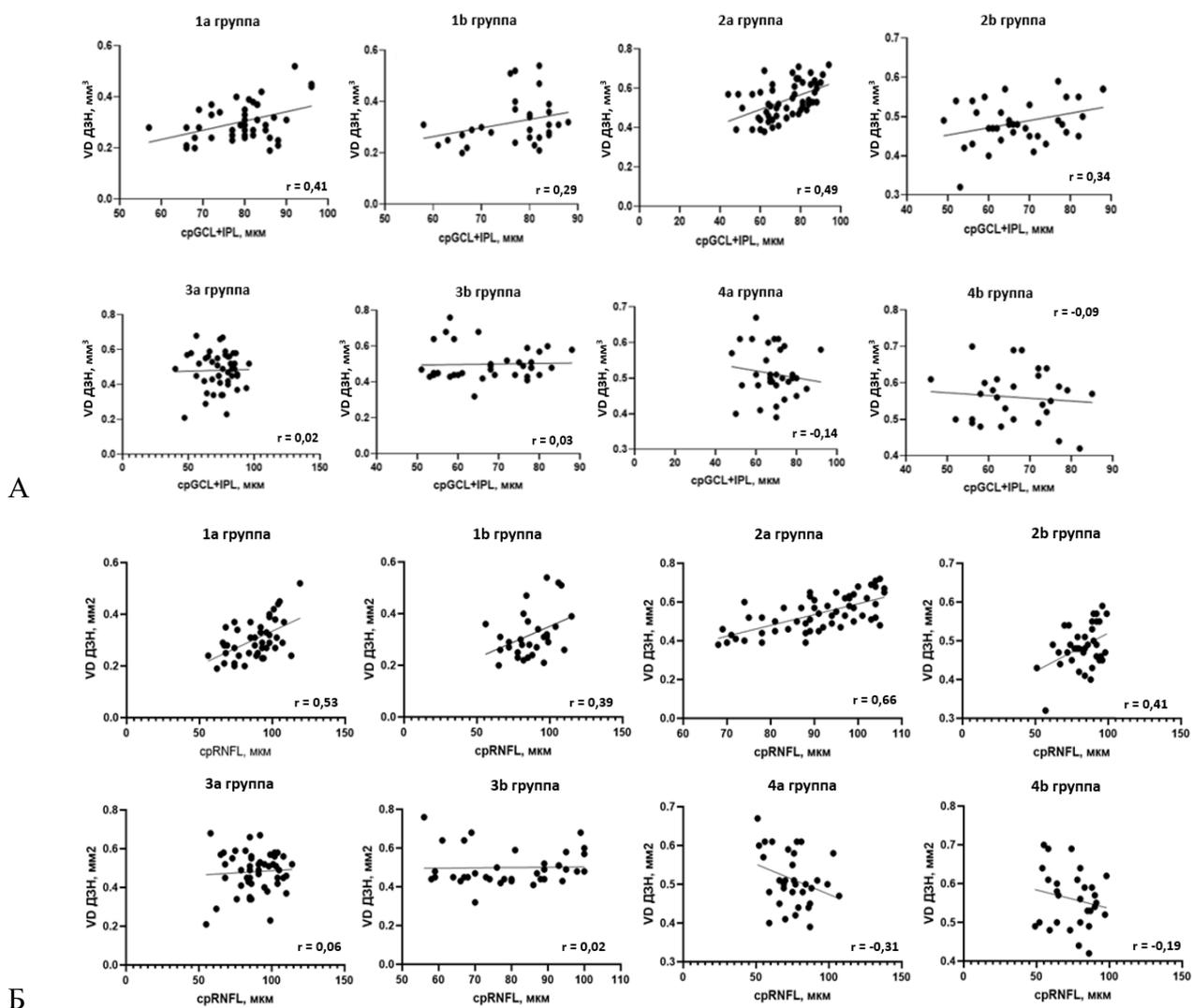


Рисунок 9 – Корреляционные взаимосвязи VD ДЗН с cpGCL+IPL (А) и cpRNFL (Б) в группах исследования

### Определение биомаркеров прогрессирования РС

Методом простой линейной регрессии проведен анализ соответствия выраженности изменения функциональных, структурных и микроваскулярных показателей с EDSS (табл. 9, рис. 10).

Таблица 9 – Влияние основных показателей на динамику EDSS

Показатели	Повышению EDSS на 1 балл соответствует					
	2а группа	2б группа	3а группа	3б группа	4а группа	4б группа
	<b>снижение</b>					
MD, дБ	1,05	1,45	1,65	2,2	1,97	2,2
ПКЧ (4 ц/Гр), дБ	0,14	0,33	0,43	0,61	0,99	2,74
сpGCL+IPL, мкм	0,22	0,99	0,41	5,81	21,4	29,22
сpRNFL, мкм	1,98	1,99	2,22	3,3	20,43	27,34
МО, мм <sup>3</sup>	0,13	0,17	0,38	0,97	0,66	1,27
wiVD, мм/мм <sup>2</sup>	0,51	0,41	1,08	4,23	3,1	8,1
wiPD, %	0,51	0,82	1,31	1,35	2,8	4,1
VD ДЗН, мм <sup>2</sup>	0,1	0,11	0,07	0,09		
	<b>увеличение</b>					
лР100, мс	0,48	0,55	0,58	1,51	2,23	2,62
VD ДЗН, мм <sup>2</sup>					0,12	0,12

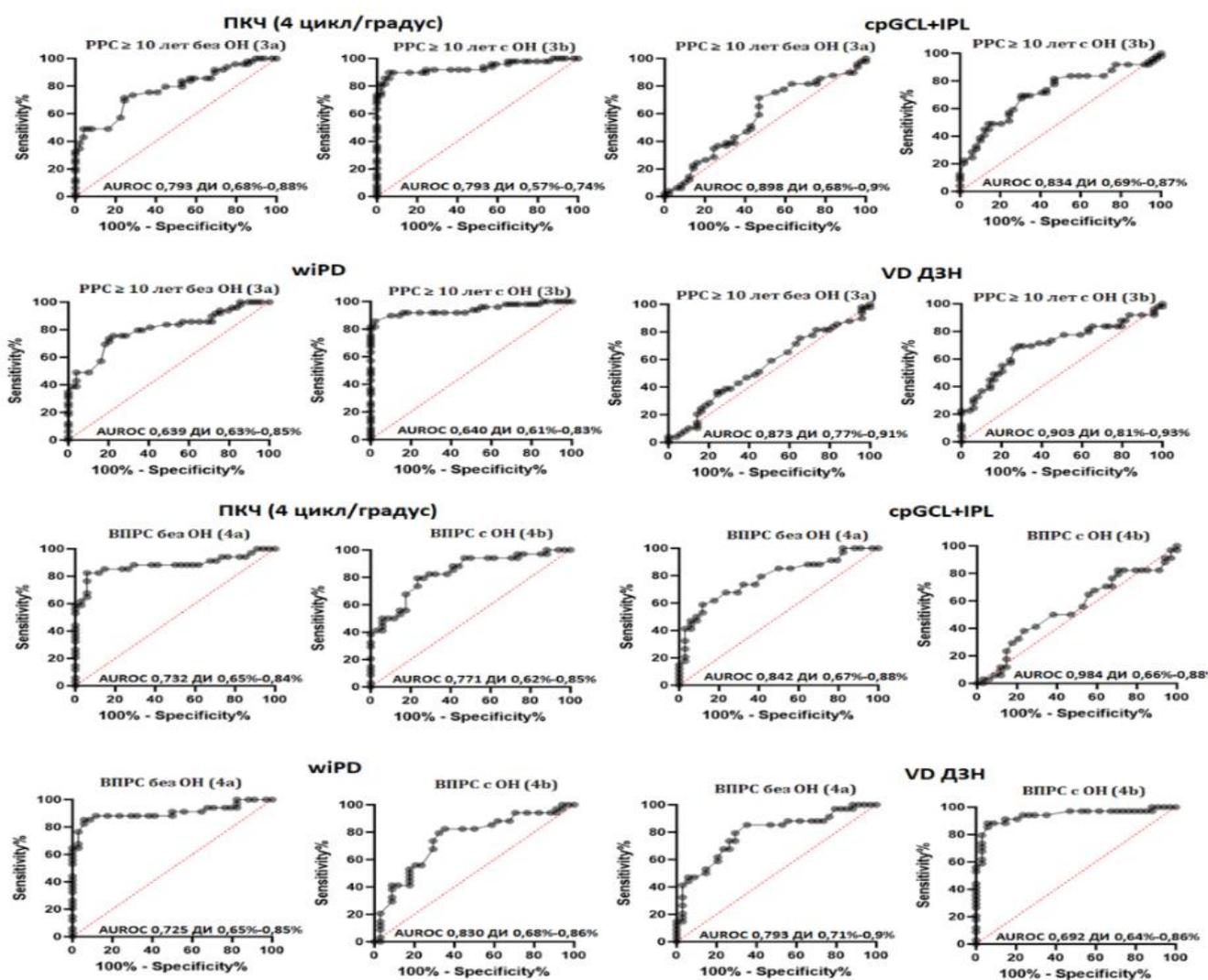


Рисунок 10 – Графики диагностической значимости (ROC-кривые) параметров в прогрессирования EDSS

## ВЫВОДЫ

1. Проспективный сравнительный анализ клинических данных 227 пациентов (318 глаз) в группе пациентов с РРС (180 чел. / 254 глаза) 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%, MO 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 чел. / 64 глаза) 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%; MO на 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%; MO 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%, MO 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 срGCL+IPL в нижнем секторе от 2,17% до 9,86% в

зависимости от стажа заболевания при РРС с дальнейшим вовлечением нижне-носового сектора при трансформации в ВПРС.

6. Изменение параметров LCD (увеличение на 7,8% при РРС 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 РРС 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.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки состояния ЗН и сетчатки у пациентов с РС и прогнозирования его течения целесообразно ежегодное проведение полного офтальмологического обследования, с включением мониторинга функциональных (ПКЧ, лР100, MD), структурных (срGCL+IPL, срRNFL, MO) и микроциркуляторных (wiVD, wiPD, VD ДЗН) показателей (рис. 11).

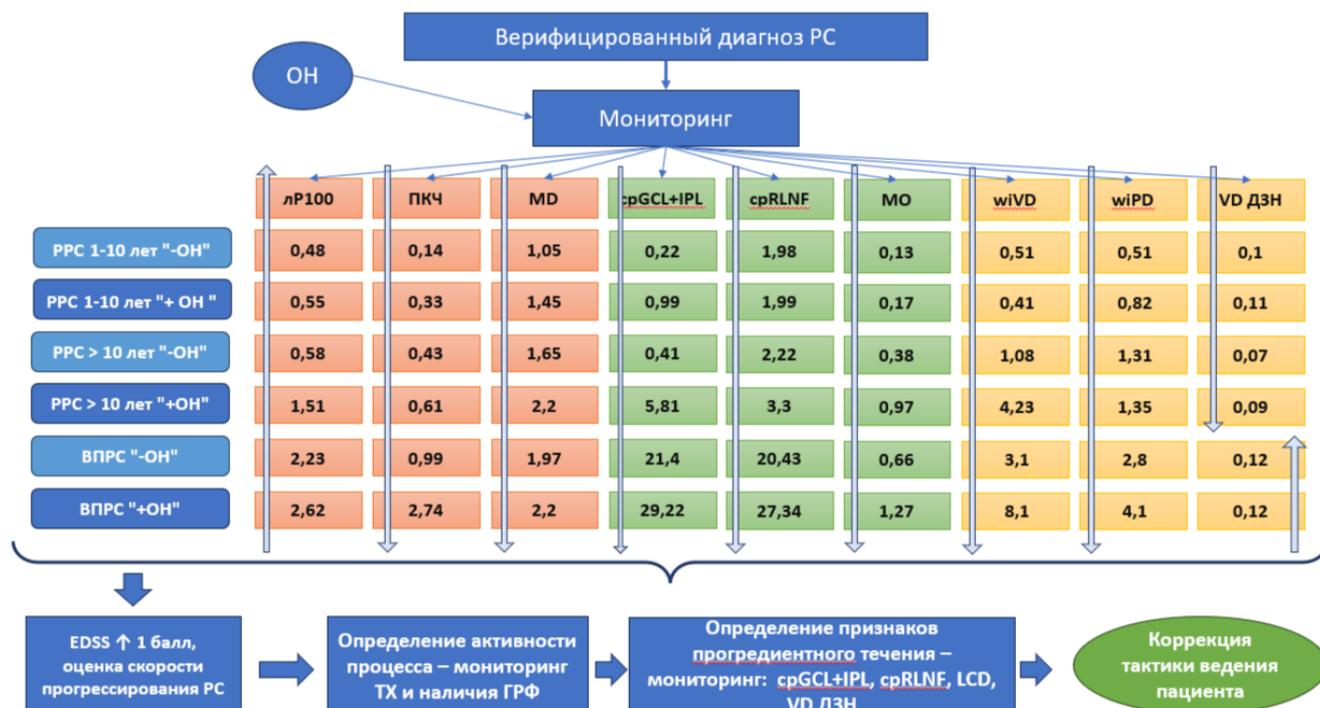


Рисунок 11 – Схема мониторинга пациентов с РС

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.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний / А.Ж. Фурсова, Ю.А. Гамза, **М.Ю. Зубкова** и др. // **Российский офтальмологический журнал**. 2021. Т. 14. № 1. С. 104–110.

2. Оптическая когерентная томография в диагностике нейродегенеративных заболеваний / А.Ж. Фурсова, **М.Ю. Зубкова**, Ю.А. Гамза и др. // **Сибирский медицинский вестник**. 2021. Т. 3. № 3. С. 3–9.

3. Фурсова А.Ж., **Зубкова М.Ю.**, Гамза Ю.А. Ангио-оптическая когерентная томография в диагностике нейродегенеративных заболеваний // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова**. 2023. №1. С. 139–144.

4. Современные диагностические возможности изучения структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом / А.Ж. Фурсова, **М.Ю. Зубкова**, М.А. Васильева и др. // **Российский офтальмологический журнал**. 2023. Т. 16. № 4. С. 97–104.

5. Гиперрефлективные фокусы как биомаркер прогрессирования рассеянного склероза / А.Ж. Фурсова, **М.Ю. Зубкова**, М.А. Васильева и др. // **Российский офтальмологический журнал**. 2024. Т. 17. № 2. С.47-54.

6. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике рассеянного склероза / А.Ж. Фурсова, **М.Ю. Зубкова**, М.А. Васильева и др. // **Вестник офтальмологии**. 2024. Т. 140. № 2. С. 61–68.

7. Оптическая когерентная томография в диагностике рассеянного склероза / А.Ж. Фурсова, **М.Ю. Зубкова**, М.А. Васильева и др. // **Вестник офтальмологии**. 2024. Т. 140. № 3. С. 58–67.

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

GCL+IPL (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer) – комплекс ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки	ВЯС – внутренний ядерный слой
EDSS (Expanded Disability Status Scale) – расширенная шкала оценки степени инвалидизации	ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
FDT-периметрия (Frequency Doubling Perimetry) – периметрия с удвоенной пространственной частотой	ГлКС – глубокое капиллярное сплетение
Inner mean – внутренний сектор	ГРФ – гиперрефлективные фокусы
HLA (Human Leukocyte Antigens) – человеческие лейкоцитарные антигены	ДЗН – диск зрительного нерва
LC (Lamina Cribrosa) – решетчатая пластинка	ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
LCD (Lamina Cribrosa Depth) – глубина решетчатой пластинки	ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
LCT (Lamina Cribrosa Thickness) – толщина решетчатой пластинки	ЗЛ – зрительная лучистость
MD (mean deviation) – среднее отклонение	ЗН – зрительный нерв
MHC (Major Histocompatibility Complex – главный комплекс гистосовместимости)	ЗТ – зрительный тракт
Outer mean – внешний сектор	лР100 – латентность Р100
RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) – слой нервных волокон сетчатки	МКОЗ – максимальная скорректированная острота зрения
PD (Vessel Density) – плотность перфузии ррwiF (peripapillary whole-image flow index) – средний индекс циркуляции ррwiPD (peripapillary whole-image perfusion density) – средняя перипапиллярная плотность перфузии	МРТ – магнитно-резонансная томография
PSD (Pattern Standard Deviation) – стандартное отклонение паттерна)	МО – макулярный объем
VD (Vessel Density) – сосудистая плотность	НДЗ – нейродегенеративные заболевания
VD ДЗН – сосудистая плотность диска зрительного нерва	НЯС – наружный ядерный слой
wiPD (whole-image perfusion density) – средняя плотность перфузии	ОН – оптический неврит
wiVD (whole-image vessel density) – средняя плотность сосудов	ОКТ – оптическая когерентная томография
aP100 – амплитуда Р100	ОКТА – оптическая когерентная томография в режиме ангио
ВППС – рассеянный склероз с вторично-прогрессирующим течением	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