

*На правах рукописи*

Шеремет Наталия Леонидовна

**ДИАГНОСТИКА ОПТИЧЕСКИХ НЕЙРОПАТИЙ  
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

14.01.07 — глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

**Москва – 2015**

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

**Научный консультант:**

Академик РАН,  
профессор, доктор медицинских наук

**Аветисов Сергей Эдуардович**

**Официальные оппоненты:**

**Серова Наталья Константиновна**, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», руководитель группы офтальмологических исследований.

**Мосин Илья Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ "Детская клиническая больница имени З.А.Башляевой" Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий офтальмологическим отделением

**Юрова Ольга Валентиновна**, доктор медицинских наук, профессор, ГАУЗ "Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы", главный научный сотрудник отдела медицинской реабилитации больных с заболеваниями нервной системы.

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится 28 сентября 2015г. в 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 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».

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

## СПИСОК ПРИМЕНЯЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДОН – аутосомно-доминантная оптическая нейропатия	пЗВП – зрительные вызванные потенциалы на паттерн
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент	ПИОН – передняя ишемическая оптическая нейропатия
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота	ПЦР – полимеразная цепная реакция
АФС – антифосфолипидный синдром	СКВ – системная красная волчанка
вЗВП – зрительные вызванные потенциалы на вспышку	СНВС – слой нервных волокон сетчатки
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки	УЗИ – ультразвуковое исследование
гЭРГ – ганцфельд-электроретинография	ЦАС – центральная артерия сетчатки
ДЗН – диск зрительного нерва	ЦВС – центральная вена сетчатки
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЗИОН – задняя ишемическая оптическая нейропатия	ЧАЗН – частичная атрофия зрительного нерва
ЗН – зрительный нерв	ЭФИ – электрофизиологические исследования
ИОН – ишемическая оптическая нейропатия	ядНК – ядерная ДНК
КИС – клинически изолированный синдром	FLV – уровень фокальных потерь
КОН – компрессионная оптическая нейропатия	MD – средний дефект световой чувствительности
КТ – компьютерная томография	MLPA – Multiplex ligation-dependent probe amplification (мультиплексная пробо-зависимая лигазная реакция с последующей амплификацией)
МРТ – магнитно-резонансная томография	MS – средний показатель световой чувствительности
мтДНК – митохондриальная ДНК	sLV – Loss variance
мфЭРГ – мультифокальная электроретинография	V syst – максимальная систолическая скорость кровотока
НОН – наследственная оптическая нейропатия	V diast – конечная диастолическая скорость кровотока
НОНЛ – наследственная оптическая нейропатия Лебера	RI – индекс резистентности в центральной артерии сетчатки
ОКТ – оптическая когерентная томография	
ОН – оптические нейропатии	
ОНевр – оптический неврит	

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы и степень ее разработанности.** Неглаукомные ОН – это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся острой или хронической прогрессирующей гибелью ГКС и их аксонов, что заканчивается различной степенью потери зрительных функций вследствие частичной или полной атрофии ЗН.

Несмотря на успехи, достигнутые современной офтальмологией, ЧАЗН, возникшая в результате неглаукомной ОН, в структуре причин

слепоты и слабовидения в РФ на 2013 год составила 14% (В.В.Нероев, 2014). Актуальность проблемы определяется ростом в последние десятилетия числа наследственных, сосудистых, эндокринных, аутоиммунных заболеваний, травм орбиты и черепно-мозговых травм, проявлением которых часто является ОН, а также ростом числа пациентов молодого возраста с данной патологией.

Причины поражения ЗН многообразны, их выявление в ряде случаев представляет трудности. В связи с этим актуальным является вопрос дифференциальной диагностики этиологии ОН, так как раннее выявление и адекватная трактовка характера патологического поражения ЗН позволяет повысить эффективность лечения и предотвратить тем самым необратимые осложнения, обусловленные поздней и ошибочной диагностикой заболевания.

Несмотря на то что ОН отличается специфичность клинических проявлений, им в то же время свойственен полиморфизм степени и характера потери зрительных функций. Нередко встречаются субклинические, стертые формы ОН с малозначительными изменениями зрительных функций, а также случаи неорганической, функциональной патологии, для выявления и дифференциальной диагностики которых требуется детальное и углубленное изучение как функциональных, так и структурных характеристик сетчатки и ЗН.

Офтальмоскопическая визуализация ЗН затруднена и ограничивается его внутриглазной частью, и на первый план выходят инструментальные методы диагностики, позволяющие локализовать и оценить патогномичные морфофункциональные изменения при нейроофтальмопатологии.

В последнее десятилетие были разработаны и внедрены в офтальмологическую практику новые технологии, которые обеспечивают количественную и качественную оценку морфофункциональных особенностей ДЗН, СНВС, внутренних и наружных слоев центральной зоны сетчатки (Ю.С. Астахов с соавт., 2007; А.А. Шпак, 2014; S. Gonus, et al., 2013;

T.R. Hedges, et al., 2008; J. Pasol, 2011). Наибольший интерес с точки зрения возможности одновременной оценки параметров сетчатки и ЗН представляет спектральная ОКТ.

Совершенствование традиционных методов исследования зрительных функций (периметрия, ЭРГ, ЗВП) способствует выявлению и дифференциации ОН, уточнению топической диагностики поражения.

Внедрение в офтальмологическую практику методов ультразвуковой диагностики (В-сканирование глаза и орбиты, УЗИ глаза и орбиты в 3D-режиме, исследование кровотока глаза в режиме ЦДК), КТ и МРТ обеспечило возможность визуализации компонентов переднего зрительного пути, оценку кровотока глаза, позволило повысить точность диагностики при поражении ЗН.

В то же время в последние годы в связи с большей доступностью высокоуровневых лабораторных методов исследования появилась возможность более раннего дифференцирования различных видов ОН, связанных с иммунными, генетическими, системными и инфекционными заболеваниями.

Однако, для того чтобы эффективно использовать полученные диагностические признаки, необходимо определить информативность и ценность каждого из методов при ОН различного генеза и разработать алгоритм обследования пациентов данной категории. Сведения о комплексной оценке и систематизации этих диагностических методик при ОН неглаукомной природы немногочисленны и весьма односторонни (R.Behbehani, 2007; S. Prasad, et al., 2010, S.W. Chan, 2007).

Комплексный анализ необходимых клинических показателей, результатов морфофункциональных, электрофизиологических, лабораторных, клеточных, лучевых исследований дает возможность идентифицировать, всесторонне оценить поражение ЗН, дифференцировать генез ОН, установить особенности и специфичность изменений ЗН и на основании анализа этих

данных осуществить прогноз как развития заболевания, так и эффективности лечения.

**Целью** настоящей работы явилась разработка комплекса диагностических мероприятий для выявления и дифференцирования оптических нейропатий различного генеза.

**Задачи исследования:**

1. Провести комплексную морфофункциональную оценку ЗН и сетчатки и оценить информативность различных методов диагностики в выявлении ОН.
2. На основании первичного и расширенного офтальмологического обследования пациентов выявить клинические и морфофункциональные дифференциально-диагностические признаки для оценки этиологии ОН.
3. Разработать оптимальный диагностический алгоритм выявления друз ДЗН, изучить частоту встречаемости и клинические проявления ОН при наличии друз ДЗН.
4. Провести молекулярно-генетический анализ митохондриальной и ядерной ДНК у пациентов с клиническим диагнозом наследственной ОН для выявления мутаций.
5. Изучить мембранный потенциал митохондрий в фибробластах кожи у здоровых людей и у пациентов с генетически верифицированными и неверифицированными наследственными ОН.
6. Изучить эффективность и информативность клинико-лабораторных, лучевых и цитологических методов диагностики в определении этиологии ОН.
7. Изучить частоту, структуру и особенности клинического течения ОН различной этиологии и на основании этих данных создать рабочую классификацию ОН.

8. Разработать алгоритм высокочувствительных и специфических методик диагностики применительно к особенностям полиморфизма ОН различного генеза.

### **Научная новизна**

Впервые на основании комплексных исследований, проведенных в репрезентативной выборке больных с ОН, разработан алгоритм диагностических мероприятий и определены дифференциально-диагностические критерии выявления этиологии заболеваний ЗН.

Разработан «Способ оценки функционального состояния ЗН при друзьях ДЗН», обеспечивающий возможность прогнозирования течения ОН (патент РФ на изобретение №2392863).

Впервые в отечественной офтальмологической практике проведено молекулярно-генетическое исследование наиболее часто встречающихся мутаций яДНК, а также первичных мутаций мтДНК. В результате впервые выявлена мутация яДНК, ответственная за развитие АДОН, ранее не описанная в литературе (патент РФ на изобретение №2491350).

Впервые с помощью спектрального ретинотомографа определены информативные морфометрические изменения макулярной зоны и перипапиллярного СНВС, характерные для НОНЛ (патент РФ на изобретение №2513596) и токсической ОН.

Впервые в России создана коллекция линии фибробластов пациентов с НОНЛ и АДОН. В перспективе это позволит в течение длительного времени исследовать патогенетические механизмы митохондриальных заболеваний ЗН и изучать новые терапевтические подходы.

Впервые предложена методика дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний ЗН на основе изучения мембранного потенциала митохондрий в фибробластах кожи пациентов.

Создана рабочая классификация ОН, позволяющая направленно использовать потенциал современных средств диагностики и лечения.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанная система дифференциально-диагностического подхода к оценке заболеваний ЗН, базирующаяся на современных технологиях, позволяет повышать выявляемость ОН и причин ее возникновения.

Определены офтальмологические дифференциально-диагностические критерии первичного определения этиологии ОН, разработан алгоритм клинического обследования пациента для выявления генеза заболевания.

Многомерные статистические методы (нейронные сети и дерево классификаций) позволяют оптимизировать дифференциальное диагностирование ишемической ОН и оптического неврита.

Применение современных высокоинформативных методов диагностики ОН позволило в 20,1% случаев впервые выявить сопутствующую терапевтическую, неврологическую и нейрохирургическую патологию.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование выявило новую мутацию яДНК с.2850delT (p.950Gly>Glu), которая позволяет генетически верифицировать АДОН.

Предложенная методика изучения мембранного потенциала митохондрий в фибробластах кожи пациентов может быть использована для дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний зрительного нерва.

## **Методология и методы диссертационного исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

## **Положения, выносимые на защиту**

Разработанный алгоритм диагностики, основанный на анализе данных анамнеза, клинической картины, результатов высокотехнологичных лабораторных, молекулярно-генетических, цитологических, лучевых методов



исследования, способствует своевременной диагностике ОН и определению ее этиологии.

Установлены функциональные и структурные офтальмологические дифференциально-диагностические критерии ОН:

- структура дефекта поля зрения, выявленная с помощью статической периметрии, соответствует определенным этиологическим группам ОН;
- последовательность структурных изменений сетчатки и ЗН, выявленная с помощью спектральной ОКТ, при НОНЛ и токсической ОН;
- увеличение латентности пика P100 ЗВП на паттерны при исследовании интактного глаза при одностороннем ОНевр.

МРТ головного мозга и орбиты высокого разрешения, МР-ангиография являются первоочередными методами исследования при ОН неясной этиологии.

Прогрессирование хронической ОН при друзах ДЗН связано с увеличением их объема и снижением показателей кровотока в ЦАС.

Своевременное и полноценное комплексное обследование пациентов с ИОН выявляет причины ее развития и модифицируемые факторы риска, требующие коррекции. Основными причинами ИОН у пациентов моложе 50 лет являются наследственные и приобретенные формы тромбофилии.

Разнообразие мутаций в митохондриальном и ядерном геноме затрудняет поиск патологических изменений мтДНК и яДНК у пациентов с НОН.

Последовательность развития структурных изменений сетчатки и ЗН при НОНЛ и токсической ОН является специфичной для данных заболеваний и позволяет дифференцировать с ОН другой этиологии.

Методика оценки мембранного потенциала митохондрий в фибробластах кожи пациентов позволяет дифференцировать митохондриальные ОН и при выявлении митохондриальной патологии у

пациентов с неverified генетическим дефектом рекомендовать расширенный поиск мутаций яДНК и мтДНК.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием арсенала современных методов исследования и подтверждена в процессе статистической обработки материала. Значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью непараметрических методов статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, строго аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов клинических и инструментальных исследований.

Основные положения работы доложены на лекционном образовательном курсе «Актуальные вопросы офтальмологии» (Москва, 2008); научно-практической конференции «Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра» (Москва, 2009); научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения патологии сетчатки глаза» (Астрахань, 2010); IX съезде офтальмологов России (Москва, 2010); симпозиуме «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний сетчатки» в рамках IV международного медицинского форума/выставки «Индустрия здоровья» 2011 года (Москва, 2011); III Российской конференции с международным участием «Проблемы нарушения клеточной энергетики (Митохондриальная патология)» (Москва, 2012); XIV, XVII, XVIII Международном офтальмологическом конгрессе "Белые ночи" (Санкт-Петербург, 2008, 2011, 2012); IX, XI, XII, XIII, XIV, XV Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» (Москва, 2007, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014); III, V, VI Научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Москва, 2011, 2013, 2014), научно-практической конференции

«Федоровские чтения - 2013» (Москва, 2013); заседании проблемной комиссии ФГБНУ «НИИГБ» от 6 апреля 2015г.

**Личный вклад автора в проведенное исследование.** Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении всех клинических исследований, апробации результатов исследования, подготовке докладов и публикаций по теме диссертации. Обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

**Внедрение результатов работы в практику.** Разработанный дифференцированный подход к диагностике ОН внедрен в клиническую практику ФГБНУ «НИИГБ». Результаты работы включены в учебную программу преподавания клинической офтальмологии студентам, ординаторам и аспирантам кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» и ФГБНУ «НИИГБ».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 46 научных работ, из них 15 - в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Получено 3 патента РФ на изобретения.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 43 таблицами, 56 рисунками. Библиографический указатель содержит 383 источника (63 отечественных и 320 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика материала и методов исследования**

Клиническое исследование основано на анализе данных обследования 658 пациентов (985 глаз) с ОН различного генеза. Средний возраст больных

был равен  $47,2 \pm 17,5$  года. 44,5% составляли мужчины, 55,5% – женщины. Критерии исключения больных из исследования: наличие глаукомной ОН и другой патологии глаза, влияющей на функции и структуру ЗН.

В группы контроля были включены здоровые добровольцы для проведения ЭФИ, КЧСМ (10 человек, 20 глаз), ЗВП (17 человек, 34 глаза), классической ОКТ (24 человека, 47 глаз), спектральной ОКТ (25 человек, 50 глаз), а также биопсии кожи и цитологических исследований (6 человек). Группы пациентов и группы сравнения были однородны по возрасту (критерий Колмогорова-Смирнова,  $p > 0,1$ ). Для определения специфичности морфофункциональных методов исследования ЗН были обследованы 52 пациента (75 глаз) без патологических изменений ЗН, но с симптоматикой, не исключающей их наличия. Контрольная группа для исследования генетических маркеров тромбофилии включала 228 человек, не имевших в анамнезе тромботических эпизодов, была составлена по данным литературы.

### **Офтальмологические методы обследования пациентов**

Традиционные офтальмологические методы обследования включали визометрию с максимальной коррекцией аметропии, рефрактометрию, биомикроскопию, обратную офтальмоскопию, тонометрию, исследование зрачковых реакций с определением относительного афферентного зрачкового дефекта; дополнительные методы - исследование цветового зрения по полихроматическим таблицам для исследования цветоощущения Е.Б.Рабкина, а также компьютерную периметрию на периметре Octopus 900 (Interzeag AG, Switzerland) с помощью статической программы N1 (неврологической программы), программы LVC (Low Vision Center) и полуавтоматической кинетической программы с объектом III/4e.

При оценке поля зрения как аномального периметрические изменения были типированы согласно нижеприведенной классификации (табл.1).

ОКТ сетчатки и ЗН проводили с помощью спектральных ретинотомографов RTVue-100 (США), Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss) и

классического ретинотомографа OCT Stratus 3000 (Carl Zeiss). Регистрацию вЗВП и пЗВП с угловыми размерами стимула 1,0° и 0,3°, а также регистрацию максимальной гЭРГ и мфЭРГ выполняли на универсальной электрофизиологической установке «Tomey EP-1000, Multifocal» (Германия).

Таблица 1

Классификация изменений поля зрения, выявляемых при статической периметрии

Тип скотомы, изменения поля зрения	Определение
Центральная	Снижение световой чувствительности в центральной части поля зрения в пределах 30° с захватом 4° центра
Центроцекальная	Снижение световой чувствительности в центральной части поля зрения в пределах 30° с захватом 4° центра в сочетании с расширением слепого пятна
Парацентральная	Снижение световой чувствительности в относительно небольшом поле зрения в пределах 10-30°
Верхняя/нижняя аркуатная	Снижение световой чувствительности в верхней/нижней парацентральной зоне поля зрения в пределах 30°
Верхняя/нижняя альтитудинальная	Снижение световой чувствительности в двух квадрантах верхней/нижней половины поля зрения до срединной горизонтальной линии с захватом соответствующей периферической и центральной зоны
Гемиянопическая	Снижение световой чувствительности правой или левой половины поля зрения до срединной вертикальной линии
Секторальное выпадение	Снижение световой чувствительности в каком-либо секторе поля зрения с захватом или без захвата центральной области
Диффузная	Снижение световой чувствительности по всему полю зрения, включая центральную и периферическую область
Периферическая депрессия	Снижение световой чувствительности в периферической области поля зрения за пределами 30°
Концентрическое сужение	Концентрическое сужение поля зрения по 4-м меридианам более чем на 15°

УЗИ глаза и орбиты, а также оценку кровотока глаза в режиме ЦДК осуществляли с помощью ультразвукового диагностического прибора VOLUSON 730 PRO (Kretz) с использованием линейного датчика частотой от 10 до 16 МГц и объемного многочастотного датчика 5-12 МГц. При наличии друз ДЗН проводили фотографирование глазного дна с возбуждающим и барьерным светофильтром в режиме флюоресцентной ангиографии для выявления аутофлюоресценции друз (фундус-камера Carl Zeiss FF 450 plus со встроенной цифровой камерой).

## **Клинико-диагностические методы обследования пациентов**

МРТ или КТ головного мозга, орбит высокого разрешения, МР-ангиографию выполняли по показаниям.

При подозрении на воспалительное заболевание ЗН лабораторное обследование включало общий клинический анализ крови, мочи, определение АПФ, антиядерных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, исследование на маркеры инфекций (сифилис, ВИЧ, гепатит, туберкулез, ЦМВ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес, Эпштейна-Барр).

При подозрении на ишемические нарушения ЗН комплекс лабораторных обследований включал общий клинический анализ крови, мочи, расширенную коагулограмму крови, определение агрегации тромбоцитов, биохимическое исследование крови (включая липидный профиль, глюкозу, с-реактивный белок, гомоцистеин, фолиевую кислоту, витамин В<sub>12</sub>). Кроме этого выполняли ультразвуковую доплерографию брахиоцефальных сосудов, ЭКГ, ЭхоКГ, измерение АД и пульса в течение нескольких дней утром/вечером, до и после приема гипотензивных препаратов, мониторинг АД и ЭКГ по показаниям. Пациентам моложе 50 лет дополнительно проводили следующие исследования: выявление антител к кардиолипинам - IgM и IgG, антител к β-2-гликопротеину 1, антител к фосфолипидному спектру, волчаночного антикоагулянта, а также генетический анализ крови для исключения наследственных форм тромбофилии. Данное исследование включало следующие полиморфизмы генов системы свертывания крови: протромбин (коагуляционный фактор II) 20210 G/A, фактор Лейдена (коагуляционный фактор V) 1691 G/A, фактор XII свертывания крови 46 C/T, FGB beta G>A - 455A/G, ингибитор активатора плазминогена PAI-I -675 4G/5G, тромбоцитарный рецептор фибриногена ITGB3(GPIIIa) 1565 T/C, метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR 677 C/T, MTR метионин-синтаза 2756 A/G, MTRR метионин-синтаза редуктаза 66 A/G интегрин альфы-2

ITGA2(GP1A) 807 C/T, тромбоцитарный гликопротеин 1B -5T/C, тромбоцитарный гликопротеин 1B GP1BA с.482 C/T.

Дизайн молекулярно-генетического исследования 49 пациентов основывался на характере наследования ЧАЗН. Проводили поиск мутаций в «горячих» участках (экзонах 8, 14, 15, 16, 18, 27, 28) гена *OPA1* яДНК, исследование на наличие трех наиболее часто встречающихся мутаций мтДНК m.14484 T>C, m.3460 G>A, m.11778G>A, а при отрицательном результате - поиск более редких девяти мутаций мтДНК: m.3733G>A, m.4171C>A, m.10663T>C, m.14459G>A, m.14482C>G, m.14482C>A, m.14495A>G, m.14502T>C, m.14568C>T. Задача исследования была определена на основании данных базы по митохондриальному геному человека Mitomap на 2012 год. Для выявления мутаций использовали стандартные методы молекулярно-генетического исследования: ПЦР, сиквенс, MLPA, электрофорез.

Для цитологического исследования фибробласты кожи 23 пациентов (13 пациентов с НОНЛ, 2 пациентов с АДОН, 8 пациентов без выявленных мутаций) культивировали в среде DMEM (Dulbecco`s modified Eagle`s medium) и помещали в специальную камеру для микроскопии. При изучении мембранного потенциала митохондрий клетки окрашивали потенциалзависимым флюоресцентным красителем TMRE (этиловый эфир тетраметилпродамина). Для определения потенциала внутренней мембраны митохондрий к клеткам добавляли олигомицин (ингибитор V комплекса дыхательной цепи митохондрий) до конечной концентрации 10 мкМ. С помощью флюоресцентного микроскопа Axiovert 200 M (Zeiss, Германия) выполняли фотографии клеток, по которым с помощью программы ImageJ измеряли интенсивность флюоресценции митохондрий до и через 30 мин после добавления олигомицина.

Статистический анализ и оценку достоверности получаемых результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 с использованием

непараметрических статистик (критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, критерий Вилкоксона, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, ранговая корреляция по Спирмену, гамма-корреляция).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты клинических исследований в оценке оптических нейропатий

На этапе первичного обследования пациентов с ОН, включающего изучение анамнеза, офтальмологический осмотр пациента, скрининг основных зрительных функций с применением традиционных методов обследования, патологические изменения ЗН были установлены в 51% случаев.

Важнейшим компонентом в диагностике ОН явилось исследование поля зрения с помощью компьютерной статической периметрии. Дефекты поля зрения, или скотомы, среди всех исследованных пациентов с ОН (909 глаз) были выявлены в 98,1% случаев ОН (табл.2). В части наблюдений было выявлено сочетание скотом центрального поля зрения с дополнительными периферическими изменениями поля зрения: периферической депрессией световой чувствительности (20,5% случаев) и концентрическим сужением (3%). При проведении стандартной кинетической периметрии с объектом III/4e изменения поля зрения выявляются значительно реже, чем при статической периметрии (в 26,9% случаев - 245 глаз). Установлена статистически значимая связь между наличием изменений, выявленных при кинетической периметрии, и локализацией скотом (Критерий Хи-квадрат Пирсона: 110,7,  $df=7$ ,  $p<0,001$ ). Эти изменения чаще были связаны с наличием секторальной, гемианопической и альтитудинальной скотом (отношение наблюдаемых частот к ожидаемым 1,83, 1,81, 1,64 соответственно). Вместе с тем гемианопические скотомы, распространяющиеся на центральную и периферическую области поля зрения, были выявлены с помощью кинетической периметрии только в 49,1% случаев.



Таблица 2

Распределение выявленных изменений поля зрения среди пациентов с оптической нейропатией различного генеза

Тип скотомы		Количество глаз, (%)	
Центральная		227 (25,0%)	
Центроцекальная		34 (3,7%)	
Парацентральная		50 (5,5%)	
Дугообразная	Верхняя	181 (19,9%)	144
	Нижняя		137
Альтитудинальная	Верхняя	67 (7,4%)	19
	Нижняя		48
Диффузная		82 (9,0%)	
Секторальная		190 (20,9%)	
Гемиянопическая		61 (6,7%)	
Норма		17 (1,9%)	
Всего		909 (100%)	

В зависимости от остроты зрения и стабильности фиксации взора изучение основных компонентов вЗВП и/или пЗВП проведены у 104 пациентов (175 глаз) с ОН. В 92,9 % случаев было установлено выраженное в различной степени увеличение латентности пика Р100 ЗВП на паттерны 0,3° и 1,0° ( $p < 0,001$ ) или вспышку ( $p < 0,01$ ), при одностороннем процессе имела место значительная межочулярная асимметрия. При этом амплитудно-временные параметры гЭРГ и мф-ЭРГ, а также топография плотности биоэлектрического ответа центральной зоны сетчатки (0-30°) соответствовали нормальным значениям, что исключало возможность влияния изменений сетчатки на показатели ЗВП.

Количественную и качественную оценку морфологических изменений внутренних слоев сетчатки и их аксонов проводили с помощью спектральной ОКТ центральной зоны сетчатки и перипапиллярного СНВС 112 пациентам (139 глаз) с ОН различного генеза. В раннем периоде ОН (до 1 мес) в 66% случаев отмечено истончение внутренних слоев сетчатки по сравнению с показателями контрольной группой ( $p < 0,05$ ), при этом общая толщина сетчатки сохранялась в пределах возрастной нормы ( $p > 0,05$ ). Изменения

СНВС в ранней стадии ОН характеризовались либо увеличением толщины отдельных/всех секторов перипапиллярного СНВС (45% случаев) либо начальными атрофическими изменениями (20%). У части пациентов (35%) изменения СНВС не были выявлены. На ранней стадии ОН статистически значимые различия между толщиной СНВС у пациентов исследованных групп отсутствовали ( $p>0,05$ ).

В поздние стадии ОН истончение внутренних слоев сетчатки прогрессировало ( $p<0,001$ ), уменьшение общей толщины сетчатки было менее существенно (различия с показателями контрольной группой на уровне  $p>0,05$ ). В позднем периоде отмечено выраженное истончение перипапиллярного СНВС: на 26,6% по среднему показателю, а также на 19,4, 36,5, 19,8 и 35,7% в височном, верхнем, носовом и нижнем секторах соответственно ( $p<0,001$ ).

Для оценки диагностической способности вышеперечисленных методов, а также классической ОКТ в идентификации изменений ЗН была определена их чувствительность и специфичность (табл.3).

Таблица 3

Чувствительность и специфичность методов исследования

Метод исследования	Чувствительность, % (95%ДИ)	Специфичность, % (95%ДИ)
Статическая периметрия	<b>98,1</b> (97,2%;99%)	<b>75,0</b> (65,3%;84,7%)
ЗВП	<b>92,9</b> (87,9%;98,0%)	<b>84,2</b> (76,0%;92,4%)
Классическая ОКТ: в острой стадии ОН в поздней стадии ОН	<b>90,1</b> (83,2%;97,1%) <b>96,2</b> (93,0%;99,5%)	<b>92,1</b> (86,0%;98,2%)
Спектральная ОКТ: в острой стадии ОН в поздней стадии ОН	<b>98,6</b> (93,3%;100,0%) <b>99,3</b> (93,5%;100,0%)	<b>91,4</b> (84,9%;98,0%)

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

При сравнении методов диагностики в ROC-координатах наилучшим тестом для выявления ОН является спектральная ОКТ, затем классическая

ОКТ, ЗВП и статическая периметрия. Расстояния от точек, соответствующих вышеперечисленным методам, до прямого безразличия в ROC-координатах равны 0,636, 0,581, 0,545 и 0,517 соответственно.

Исследование вышеприведенных морфофункциональных параметров ЗН и сетчатки в случаях субклинических форм заболеваний, характеризующихся высокими зрительными функциями, стертой клинической картиной, или состояний, при которых возникает диссоциация жалоб пациентов и клинических офтальмологических заключений, является определяющим для постановки правильного диагноза. Предложенный алгоритм обследования был опробован у 34 пациентов (53 глаза) со стертой клинической картиной и подозрением на патологию ЗН. В результате проведенного комплексного исследования были выделены 4 группы в зависимости от выявленной нозологической формы заболевания: ОН (1); патология хрусталика, роговицы, рефракционные нарушения (2); макулярная патология с преимущественно структурными (3А) или преимущественно функциональными (3Б) изменениями; функциональная неорганическая патология (4). При дифференциальной диагностике и установлении окончательного диагноза в каждом конкретном клиническом случае определяющее значение может иметь один из вышеназванных методов исследования в зависимости от характера патологического процесса.

### **Результаты исследований в оценке этиологии оптической нейропатии**

МРТ/КТ-исследование головного мозга и орбит, МР-ангиография позволили выявить сопутствующую патологию орбиты и головного мозга у 60 пациентов (97 глаз; 9,8% всех случаев ОН) (табл.4).

При определении компрессионной этиологии ОН основополагающим офтальмологическим исследованием явилась статическая периметрия, которая в большинстве случаев выявляла гемианопические изменения при поражении хиазмальных и постхиазмальных структур (табл.5). Такие периметрические изменения (в первую очередь), а также любые другие

Таблица 4

## Причины КОН и общая характеристика обследованных пациентов

Причины повреждения ЗН	Кол-во пациентов/ глаз	м/ж	Возраст выявления этиологии ОН, годы*
Аденома гипофиза	23/45	12/11	54,0 44,5/68,0
Менингиома	11/19	6/5	62,3 44,0/73,8
Гранулематоз с полиангиитом	10/10	1/9	53,0 42,0/59,0
Глиома переднего зрительного пути	3/6	2/1	21,5; 31; 47
Краниофарингиома	1/2	0/1	30
Метастатическое поражение хиазмально-селлярной области при первичном раке молочной железы с компрессией хиазмы и ЗН	1/2	0/1	48
Глиобластома головного мозга с опухолевым поражением хиазмы и ЗН	1/2	1/0	59
Мешотчатая аневризма внутренней сонной артерии, компримирующая хиазму или ЗН	3/3	0/3	48; 46; 70
Метастатическое поражение орбиты при первичном раке молочной железы	1/1	0/1	68
Ретробульбарная дермоидная киста орбиты	1/1	0/1	68
Кавернозная ангиома орбиты	1/1	0/1	27
Опухоль ЗН (по клиничко-рентгенологическим данным)	5/5	1/4	55; 69;71 72; 73
Итого	60/97	24/36	55 42/68

*Примечание.* \*Данные представлены в виде медианы и нижней/верхней квартили; при единичных наблюдениях приведены абсолютные значения возраста пациентов

признаки, характерные для ОН неясной этиологии, были абсолютными показаниями для проведения МРТ/КТ головного мозга и орбит, МР-ангиографии.

Показатели толщины СНВС и внутренних слоев сетчатки при КОН в нашем исследовании были неспецифичны и малоинформативны для выявления этиологии заболевания, однако важны для динамического наблюдения за пациентами. Во всех случаях, в том числе при поражении

хиазмы, было выявлено уменьшение толщины внутренних слоев сетчатки во всех секторах по сравнению с показателями контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Лишь в отдельных случаях с негрубыми изменениями в височных половинах поля зрения наблюдали сохранение нормальных показателей толщины ГКС в височных секторах.

В 45 случаях (71 глаз) причиной ОН явилась компрессия ЗН и сосудов на фоне увеличения экстраокулярных мышц вследствие эндокринной офтальмопатии. Самым чувствительным методом диагностики эндокринной нейроофтальмопатии оказалась статическая периметрия (табл. 5). Причина ОН была известна в большинстве случаев заранее, учитывая анамнез основного заболевания.

Таблица 5

Распределение пациентов с компрессионной оптической нейропатией в зависимости от выявленных изменений поля зрения

Тип скотомы	Встречаемость скотом		
	при опухолях головного мозга, орбит, ЗН	при эндокринной нейроофтальмопатии	при друзах ДЗН
Центральная	8,2%	7,0%	0,0%
Парацентральная	3,5%	15,5%	23,0%
Аркуатная	7,1%	59,2%	66,0%
Альтитудинальная	2,4%	1,4%	2,0%
Диффузная	9,4%	14,1%	1,0%
Секторальная	3,5%	2,8%	8,0%
Гемианопическая	65,9%	0%	0,0%
Всего	100%	100%	100%
Периферическая депрессия	10,5%	39%	62%
Концентрическое сужение	4,2%	1,4%	1,9%

*Примечание.* Здесь и в табл.6: на сером фоне указан процент наиболее часто встречающихся изменений поля зрения.

Друзы ДЗН, учитывая фактор их компрессионного воздействия на волокна ЗН и сосуды, питающие ДЗН, были отнесены к компрессионной причине возникновения ОН. Чувствительность/специфичность методов диагностики в выявлении друз ДЗН распределились соответственно

следующим образом: офтальмоскопия - 36/ 72%, В-сканирование – 100/72%, аутофлюоресценция – 70/100%. Метод аутофлюоресценции важен для идентификации псевдодруз.

В данном исследовании хроническая ОН была выявлена в 60,5% (63 пациента, 112 глаз) всех случаев друз ДЗН. В большинстве случаев (83,1%) ОН возникала при среднем (0,005-0,015 см<sup>3</sup>) и большом (свыше 0,015 см<sup>3</sup>) объеме друз, определенном с помощью УЗИ глаза и орбиты в 3D-режиме. В 96,8% случаев ОН при наличии друз ДЗН сопровождалась нарушениями кровотока в ЦАС.

Хроническая ОН на фоне друз ДЗН характеризовалась нарушением полей зрения, преимущественно в парацентральных и периферических отделах (табл.5). В 65% случаев отмечали истончение СНВС, причем наиболее выраженные структурные изменения были выявлены в верхнем, носовом и нижнем квадрантах, соответственно на 40, 32 и 21% по сравнению с показателями контрольной группы ( $p<0,01$ ). При оценке внутренних слоев сетчатки у пациентов с ОН на фоне друз ДЗН в 59% случаев было выявлено истончение по среднему показателю по сравнению с результатами контрольной группой. Вместе с тем в 20% случаев истончение СНВС отмечали при нормальных показателях поля зрения, а в 9% - увеличение средней толщины СНВС сопровождалось изменением поля зрения. Эти данные свидетельствовали о том, что статическая периметрия и исследование СНВС с помощью ОКТ оказались наиболее чувствительными методами диагностики ОН при друзах ДЗН.

Проведенное исследование выявило статистически значимую связь между ростом объема друз ДЗН и ухудшением показателей периметрии (коэффициенты гамма-корреляции для MD  $R=0,71$  и для sLV  $R=0,7$ ,  $p<0,01$ ), а также уменьшением толщины СНВС (коэффициент гамма-корреляции  $R=-0,47$ ;  $p<0,05$ ) и показателями кровотока ЦАС ( $V_{syst} R=-0,49$ ;  $V_{diast} R=-0,51$ ; RI

$R=0,37$ ;  $p<0,05$ ). т.е. между ростом объема друз ДЗН и прогрессирующим хронической ОН.

Для ОНевр и ИОН характерны специфичные симптомы заболевания, позволяющие в части случаев после выполнения первичного офтальмологического обследования и МРТ головного мозга и орбит, безошибочно дифференцировать генез ОН. Однако в некоторых случаях клинические проявления заболеваний могут быть схожими, а молодой возраст пациентов часто ошибочно ассоциируют с воспалительной природой заболевания ЗН. Учитывая перекрестную симптоматику этих заболеваний, возможность использования многомерных современных статистических анализов, которые могут выявлять нелинейные связи и взаимодействия многих клинических факторов и характеристик заболевания пациента, имеет важную практическую значимость.

Построенные нейронная сеть и дерево классификаций в данной работе позволили учитывать одновременно набор признаков, взаимодействие многих факторов для постановки диагноза, а также выявить нелинейные связи между признаками и этиологией ОН. Основополагающими факторами, отобранными программой для построения нейронной сети и дерева классификаций, явились возраст, пол, наличие или отсутствие ретробульбарной боли при движении глаза, изменения МРТ, ЗВП интактного парного глаза (при ОНевр отмечены признаки ухудшения проведения импульса в 24,7% случаев), показатели остроты зрения и периметрии, цветового зрения. Значения чувствительности/специфичности нейронной сети соответственно равны 0,93/0,89 для ОНевр и 0,88/0,94 для ИОН. Чувствительность/специфичность дерева классификаций также высокие, соответственно равны 0,93/0,88 для ОНевр и 0,89/0,94 для ИОН.

Важным компонентом в диагностике ИОН и ОНевр на начальном этапе было исследование поля зрения с помощью компьютерной статической периметрии. Структура дефекта поля зрения не является строго специфичной

для определенной этиологии ОН, однако можно выделить наиболее типичные изменения ПЗ при ОНевр и ИОН (табл.6). В результате обследования ИОН была выявлена у 236 пациентов (303 глаза), из них неартериитная ПИОН

Таблица 6

Распределение глаз пациентов (в %) с ишемической оптической нейропатией и оптическим невритом в зависимости от выявленных изменений поля зрения

Тип скотомы	ПИОН	ЗИОН	Неврит ЗН	Травматическая ОН
Центральная	5,1%	34,5%	41,6%	20,0%
Парацентральная	0,0%	0,0%	6,2%	3,3%
Аркуатная	6,8%	10,9%	13,7%	18,3%
Альтитудинальная	24,7%	7,3%	5,6%	6,7%
Диффузная	3,1%	8,2%	26,1%	1,7%
Секторальная	59,9%	39,1%	6,8%	41,7%
Гемиянопическая	0,0%	0,0%	0,0%	8,3%
Всего	100%	100%	100%	100%
Периферическая депрессия	13,1%	7,2%	21,1%	18%
Концентрическое сужение	3,6%	7,2%	0,6%	8,2%

и ЗИОН - в 90% случаев, хроническая ИОН – в 8,1%. Артериитная форма ИОН была обнаружена у 6 пациентов. Двусторонняя последовательная или одновременная неартериитная ИОН, а также сочетание ИОН на одном глазу с другими сосудистыми нарушениями (окклюзия ЦАС, ЦВС) на парном глазу были выявлены у 81 пациента (34,3% случаев), что свидетельствовало о наличии неуточненных причин, системных и местных факторов риска развития ишемических заболеваний глаза у 1/3 больных на момент обращения. В данной работе у каждого пациента были выявлены возможные комбинации причин развития ИОН, в том числе различные сосудистые и гемодинамические факторы риска, ночное падение АД, ночное апноэ, мигрень, прогностически неблагоприятные аритмии сердца, обменные нарушения, злокачественные заболевания крови, нарушения свертывающей системы крови, системные заболевания. Терапевтические заболевания,



являющиеся причиной ИОН, или совокупность значимых факторов риска, впервые были диагностированы у 58% пациентов.

Отсутствие или очень маленькая физиологическая экскавация, которые также рассматривают как риск развития ПИОН, были выявлены на парном глазу в 47,1% случаев при соотношении диаметра экскавации к диаметру ДЗН (Э/Д) менее 0,15 и в 53% - при соотношении Э/Д менее 0,25. Выявлена статистически значимая разница по сравнению с показателями группы контроля ( $p < 0,01$ ).

Было установлено, что друзы ДЗН также являются фактором риска для развития ПИОН. Последняя была выявлена в 5,4% случаев (9 пациентов, 10 глаз) от всей выборки пациентов с друзами ДЗН, что было определено как более частое заболевание при друзах ДЗН, чем ПИОН в популяции – 0,5 на 100000 ( $p < 0,0001$ ).

ИОН у пациентов моложе 50 лет была установлена в 22% случаев (56 пациентов, 68 глаз). В 32% случаев впервые был выявлен первичный АФС, в 6% – вторичный АФС на фоне СКВ, у 5 пациентов впервые диагностировали артериальную гипертонию и общие факторы риска развития ишемического заболевания. У 25 обследованных пациентов была выявлена генетическая тромбофилия с наличием значимых форм полиморфизмов свертывающей системы крови. У всех пациентов были обнаружены мультигенные изменения (т.е. изменения более чем в одном гене), а у большинства (88%) пациентов выявлены полиморфизмы 4-8 генов. При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов фактора II протромбина, фактора V Лейдена, фактора XII, FGB, PAI-I, ITGB3(GPIIIa), MTHFR, MTR, MTRR, ITGA2(GP1A), тромбоцитарного гликопротеина 1B в исследуемой популяции было выявлено преобладание частоты «протромбогенных» генотипов исследуемых генов по сравнению со здоровой популяцией. Однако, учитывая небольшую выборку пациентов, обследованных на наследственную тромбофилию, статистически значимая

разница по сравнению с результатами контрольной группы была получена по полиморфизмам нескольких генов свертывающей системы крови, определяющих генетическую предрасположенность к ИОН: PAI-I –6754G/4G ( $p<0,002$ ), MTHFR 677TT ( $p<0,03$ ), GP1BA -5CC ( $p<0,008$ ).

В результате обследования был выявлен ОНевр у 129 пациентов (180 глаз), в том числе изолированный демиелинизирующий ОНевр или КИС наблюдали в 28,9% случаев, дебют рассеянного склероза у пациентов с первым приступом ОНевр – в 14,4% случаев, ОНевр при ранее выявленном рассеянном склерозе - в 26,6% случаев. У части пациентов в результате дополнительного обследования был выявлен ОНевр инфекционной природы (нейросифилис, герпетическая инфекция) - 2,8% случаев; ОНевр постинфекционный (после перенесенных гриппа, ОРВИ, пневмонии) - 5,6% случаев; ОНевр саркоидозной природы - 5,6% случаев; ОНевр при фокальных очагах инфекции риногенной и одонтогенной природы - 3,3%; ОНевр аутоиммунный при СКВ, болезни Бехчета - 5%; ОНевр как проявление нейрохориоретинита - 6,1%; ОНевр при арахноидите - 1,7%.

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное у 49 пациентов с клиническим диагнозом наследственной ОН, позволило верифицировать заболевание у 41 (83,6%) пациента.

НОНЛ, возникшая в результате мутаций мтДНК m.14484T>C, m.3460G>A, m.11778G>A, m.4171C>A, была выявлена у 39 пациентов, АДОН, обусловленная мутациями гена *OPA1* яДНК, - в 2 случаях, при этом мутация c.2850delT (p.950Gly>Glu) в 28 экзоне была обнаружена впервые и ранее описана не была. В 8 случаях мутации мтДНК и яДНК выявлены не были.

Учитывая, что в основе развития наследственной ОН лежит генетически детерминированное нарушение функций комплексов дыхательной цепи митохондрий и снижение продукции АТФ, изменение биоэнергетических функций митохондрий, была предложена оригинальная методика дифференциальной диагностики наследственной ОН путем изучения

мембранного потенциала митохондрий в культуре фибробластов кожи пациентов.

Исследование выявило, что изменение потенциала митохондрий под действием олигомицина, отражающее их способность синтезировать АТФ, в клеточных линиях пациентов, страдающих НОНЛ и АДОН, а также в группе обследованных пациентов с неverified мутацией митохондриального или ядерного генома снижено по сравнению с изменениями в клетках здоровых людей ( $p < 0,005$ ) (рис.1).

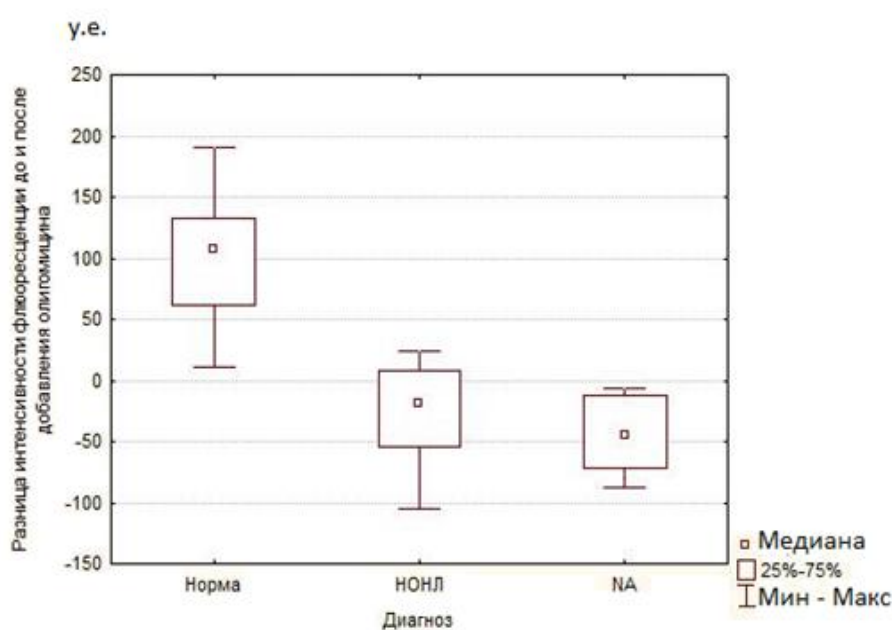


Рис. 1. Изменение интенсивности флюоресценции митохондрий (в у.е.) в культуре фибробластов группы контроля, пациентов с НОНЛ, пациентов с НОН без генетической верификации (NA) после добавления олигомицина.

Клиническая картина наследственных ОН характеризуется специфичностью проявлений, однако в ряде случаев НОНЛ может иметь нетипичную клиническую картину с началом заболевания в детстве (2 пациента) и медленно прогрессирующим клиническим течением, подобным АДОН, а также с поздним началом заболевания в пожилом возрасте (2 пациента), которое ошибочно может быть расценено как двусторонняя ИОН.

Восстановление зрения при НОНЛ, которое имело место в 6 случаях, также может приводить к ошибочной оценке этиологии наследственной ОН как неврита ЗН.

Семейный анамнез по АЗН при первичном осмотре и наблюдении пациентов до результатов генетического исследования НОНЛ в данной работе был установлен только в 19,4% случаев. Только отсроченные данные наследственного анамнеза (через 5 лет) показали значительно большее количество семейных форм заболевания (83,3% случаев).

Спектральная ОКТ, выполненная у 21 пациента (40 глаз) в динамике, продемонстрировала определенную последовательность структурных изменений, характеризующуюся первоначальным истончением внутренних слоев сетчатки в сочетании с отеком перипапиллярного СНВС, а также последующим развитием выраженных атрофических изменений во внутренних слоях сетчатки и лишь отсрочено - в перипапиллярной зоне. Более ранние и значимые структурные изменения были обнаружены в носовом и нижнем секторах параfoвеа, а также в височном секторе перипапиллярного СНВС, что свидетельствовало о повреждении папилломакулярного пучка.

Подобные структурные изменения, выявленные в острой стадии даже на этапе монокулярного поражения, позволили заподозрить наследственную этиологию ОН еще до проведения генетического исследования, а также обосновать клинический диагноз НОНЛ в генетически неverified случаях. Структурные изменения, выявленные в хронической стадии наследственных ОН (при обращении пациента после 6 мес от начала заболевания), оказались идентичны для НОНЛ и АДОН, а также могут быть обнаружены у части пациентов с АЗН другой этиологии.

Основополагающими в выявлении травматической этиологии ОН являются данные анамнеза, связь изменения функций зрения с черепно-мозговой травмой или травмой глаза и орбиты (табл.6). В общей популяции

обследованных было выявлено 52 пациента (66 глаз) с травматической ОН без других повреждений глазного яблока.

Изучение анамнеза, а также исследование зрительных функций позволило выявить токсическую ОН у 21 пациента (42 глаза) в результате острой и хронической алкогольной интоксикации, хронического наркотического отравления, отравления лекарственными препаратами. У всех пациентов этой группы показатели фолиевой кислоты, вит.В<sub>12</sub> в крови находились в пределах возрастной нормы, что исключает алиментарный и подтверждает токсический генез ОН.

У 6 пациентов с токсической ОН на фоне острой и хронической алкогольной интоксикации после лечения и полной отмены алкоголя функции зрения частично восстановились. У всех пациентов с токсической ОН было выявлено прогрессирующее истончение внутренних слоев сетчатки по сравнению с аналогичными показателями контрольной группой. При этом степень значимости различий при сравнении показателей была наиболее высокой в группе без восстановления зрения. Отмечено уменьшение средней толщины СНВС, а также СНВС в височном секторе в обеих группах, более значимое в группе без восстановления зрения по сравнению с данными контрольной группы. Уменьшение СНВС в нижнем секторе наблюдали в группе пациентов без восстановления зрения ( $p < 0,05$ ).

Наследственные и токсические ОН характеризуются развитием центральной скотомы различной площади и депрессии световой чувствительности. Была установлена прямая сильная связь между генезом ОН и видом скотомы, коэффициент сопряженности  $K=0,795$  (диапазон изменения  $K$  находится в интервале от 0 до 1, где 0 соответствует случаю независимости признаков, 1 – максимальное значение). Выявленная связь между генезом ОН и видом скотомы значима, критерий Хи-квадрат:  $\chi^2=1489,5$ ,  $p < 0,001$ .

На основании проведенных исследований была создана рабочая классификация ОН, которая позволяет систематизировать подходы как к

диагностике, так и к лечению конкретной патологии соответствующей формы ОН.

### **Рабочая классификация ОН**

#### **I. По этиологическому фактору:**

##### **1. Воспалительная ОН (неврит)**

- демиелинизирующей природы
- инфекционная
- постинфекционная, поствакцинационная
- аутоиммунная
- саркоидозная
- вторичная (нейрохориоретинит)

##### **2. Ишемическая ОН**

- передняя ишемическая ОН
- задняя ишемическая ОН
- хроническая ишемическая ОН

##### **3. Компрессионная ОН**

- друзы ДЗН
- эндокринная нейроофтальмопатия
- опухоли ЗН
- при патологии орбиты
- селлярные и супраселлярные поражения ЗН и хиазмы

##### **4. Травматическая ОН**

##### **5. Токсическая ОН**

##### **6. Наследственная ОН**

- наследственная ОН Лебера
- аутосомно-доминантная ОН

#### **II. По патоморфологическим изменениям:**

1. Инфильтративная ОН
2. Неинфильтративная ОН

#### **III. По первичным патофизиологическим изменениям ЗН:**

1. Поражение ганглиозных клеток сетчатки
2. Поражение аксонов на уровне сетчатки и на всем протяжении ЗН
3. Поражение миелиновой оболочки

#### **IV. По течению:**

1. Острая
2. Хроническая

## **ВЫВОДЫ**

1. Впервые на достаточном клиническом материале (658 пациентов с ОН, 985 глаз) разработан алгоритм диагностических мероприятий, на основе которого проведена сравнительная оценка информативности и эффективности высокочувствительных и специфических методик диагностики, изучены и проанализированы особенности заболеваний ЗН различного генеза с целью дифференцирования этиологии.

2. Показано, что на этапе первичного обследования пациентов, включающего изучение анамнеза, офтальмологический осмотр пациента, скрининг основных зрительных функций с применением традиционных методов обследования, патология ЗН была установлена в 51% случаев. Стандартная кинетическая периметрия обнаруживает изменение поля зрения у пациентов с ОН в 26,9% случаев, чаще у пациентов с секторальной, гемианопической и альтитудинальной скотомами (отношение наблюдаемых частот к ожидаемым 1,83, 1,81, 1,64 соответственно).

3. На основании современных высокотехнологичных методов офтальмологической диагностики (статической периметрии, ОКТ, ЗВП) установлено, что морфофункциональные исследования идентифицируют ОН в 100% случаев, включая субклинические формы заболевания. При сравнении методов диагностики в ROC-координатах наилучшим тестом для выявления ОН является спектральная ОКТ, затем классическая ОКТ, ЗВП и статическая периметрия. Расстояния от точек, соответствующих вышеперечисленным методам, до прямого безразличия в ROC-координатах равны 0,636, 0,581, 0,545, 0,517 соответственно.

4. Установлены функциональные и структурные офтальмологические дифференциально-диагностические критерии в первичном ориентировочном определении этиологии ОН:

- структура дефекта поля зрения, выявленная с помощью статической периметрии, соответствует определенным этиологическим группам ОН,

выявлена сильная прямая связь между генезом ОН и видом скотомы, коэффициент сопряженности  $K=0,795$  (критерий  $\chi^2=1489,5$ ,  $p<0,001$ );

- последовательность структурных изменений, характеризующаяся первоначальным прогрессирующим истончением внутренних слоев сетчатки и отсроченными атрофическими изменениями СНВС в перипапиллярной зоне, выявленная с помощью спектральной ОКТ, соответствует ОН наследственного и токсического генеза; при НОНЛ дополнительным специфичным признаком является отек перипапиллярного СНВС в острой стадии заболевания;
- увеличение латентности пика P100 ЗВП на паттерны при исследовании интактного глаза при одностороннем ОНевр выявлено в 24,7% случаев, что свидетельствует о демиелинизирующей этиологии ОН; при ОН другого генеза электрофизиологические изменения не являются специфичными, однако дают возможность оценивать динамику дисфункций зрительного пути.

5. Показано, что МРТ головного мозга и орбиты высокого разрешения, МР-ангиография являются первоочередными методами обследования при ОН неясной этиологии. Применение этих методов позволило выявить компрессионную и демиелинизирующую этиологии ОН соответственно в 9,8 и 7,5% случаев.

6. На основании расширенного морфофункционального обследования была установлена хроническая ОН при друзах ДЗН в 12,4% случаев (60,5% от всех пациентов с друзами ДЗН):

- для подтверждения наличия друз ДЗН чувствительность/специфичность офтальмоскопии глазного дна составляет 36/72%, В-сканирования - 100/72%, аутофлюоресценции - 70/100%; для дифференцирования псевдодруз наиболее значимым является метод аутофлюоресценции;
- доказана статистически значимая связь между ростом объема друз ДЗН и прогрессированием хронической ОН, оцененная с помощью показателей периметрии (коэффициенты гамма-корреляции MD  $R=0,71$ , sLV  $R=0,7$ ,



$p < 0,01$ ), толщины слоя нервных волокон ( $R = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ) и показателей кровотока в ЦАС ( $V_{\text{syst}} R = -0,49$ ;  $V_{\text{diast}} R = -0,51$ ;  $RI R = 0,37$ ;  $p < 0,05$ );

- показано, что при хронической ОН на фоне друз ДЗН толщина СНВС в верхнем, носовом и нижнем квадрантах снижена соответственно на 40, 32 и 21% относительно показателей контрольной группы ( $p < 0,01$ ); наиболее ранние изменения СНВС отмечены в верхнем квадранте, затем с одинаковой частотой возникают в носовом и нижнем.

7. На основании расширенного морфофункционального, молекулярно-генетического и цитологического анализа в 9,9% случаев была установлена наследственная ОН:

- молекулярно-генетический анализ ДНК пациентов на 12 первичных мутаций мтДНК (m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A, m.3733G>A, m.4171C>A, m.10663T>C, m.14459G>A, m.14482C>G, m.14482C>A, m.14495A>G, m.14502T>C, m.14568C>T) и мутаций яДНК (в горячих участках гена *OPA1* - экзонах 8, 14, 15, 16, 18, 27, 28) выявил мутации у 41 (84%) пациента: из них у 39 - мутации мтДНК и у 2 - мутации яДНК;
- на основании цитологического исследования фибробластов кожи доказано, что изменение потенциала митохондрий под действием олигомицина, отражающее их способность синтезировать АТФ, в клеточных линиях пациентов, страдающих НОНЛ и АДОН, а также в группе пациентов с неверифицированной мутацией митохондриального или ядерного генома, снижено по сравнению с изменениями в клетках здоровых людей ( $p < 0,005$ ); разработанная методика определения нарушений функций митохондрий в фибробластах кожи пациентов позволила выявить у пациентов с неверифицированным генетическим дефектом митохондриальную патологию.

8. Показано, что проведение современного системного клинико-лабораторного обследования пациентов позволяет выявить ИОН в 31,4% случаев, а также факторы риска и причины ее развития:

- анатомический риск развития ПИОН выявлен в 53% случаев: соотношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН (Э/Д) на парном глазу у пациентов с ПИОН менее 0,15 было выявлено в 47,1% наблюдений и менее 0,25 - в 53% случаев ( $p < 0,01$  по сравнению с данными контрольной группы);
- в развитии ИОН у всех пациентов были выявлены два и более модифицируемых факторов риска;
- среди пациентов с ИОН 22% составили лица моложе 50 лет; при дифференциальной диагностике причин ИОН в 32% случаев был выявлен первичный АФС, в 3,6% – вторичный АФС на фоне СКВ;
- выявлены полиморфизмы генов свертывающей системы крови, определяющие генетическую предрасположенность к ИОН: частота встречаемости генотипов PAI-I –6754G/4G ( $p < 0,002$ ), MTHFR 677TT ( $p < 0,03$ ), GP1BA -5CC ( $p < 0,008$ ) у больных моложе 50 лет, перенесших ИОН, существенно выше, чем в контрольной группе;
- разработаны многомерные статистические методы (нейронные сети и дерево классификаций), позволяющие оптимизировать дифференциальную диагностику ИОН и оптического неврита.

9. На основании анамнеза жизни и заболевания, расширенного морфофункционального обследования, а также с учетом наличия прямого этиологического фактора были установлены эндокринная нейроофтальмопатия (7,2%), травматическая (6,7%) и токсическая (4,3%) этиология ОН. Комплексная оценка этиологии ОН впервые выявила в 20,1% случаев терапевтическую, неврологическую и нейрохирургическую патологию.

10. На основании анализа этиопатогенетических, патофизиологических изменений и клинического течения ОН различного генеза создана рабочая классификация, позволяющая целесообразно использовать потенциал современных средств диагностики и определять тактику лечебных мероприятий.

## Практические рекомендации

1. Для выявления ОН необходимы данные первичного офтальмологического обследования пациента и оценка морфофункциональных особенностей ЗН и сетчатки: статической периметрии, спектральной ОКТ ДЗН и макулы, ЗВП.
2. Тщательно собранный анамнез заболевания и жизни, выявленные особенности возникновения и течения ОН, а также данные первичного офтальмологического осмотра и морфофункциональных изменений ЗН и сетчатки определяют стратегию диагностики генеза ОН.
3. Предложен план обследования пациента с ОН для определения этиологии заболевания в зависимости от данных первичного и расширенного офтальмологического обследования.
4. При ОН неясной этиологии первоочередным методом исследования является МРТ/КТ головного мозга и орбиты.
5. При выявлении друз ДЗН с помощью офтальмоскопии, В-сканирования или аутофлюоресценции следует оценить показатели статической периметрии, спектральной ОКТ ДЗН и макулы для выявления ОН, а также определить объем друз ДЗН и кровоснабжение ЗН для прогнозирования ОН и возможности мониторинга состояния ЗН.
6. Для повышения уровня диагностики и сокращения сроков обследования пациентам с клинической картиной, характерной для наследственной ОН, на ранней стадии заболевания следует проводить спектральную ОКТ сетчатки и ЗН.
7. Пациентам с подозрением на НОНЛ следует проводить спектральную ОКТ сетчатки и ЗН, а также необходимо направлять их на проведение молекулярно-генетического анализа на наличие трех наиболее часто встречающихся первичных мутаций мтДНК (m.14484T>C, m.3460G>A, m.11778G>A), а затем на наличие редко встречающихся мутаций (m.3733G>A, m.4171C>A, m.10663T>C, m.14459G>A, m.14482C>G,

m.14482C>A, m.14495A>G, m.14502T>C, m.14568C>T). Пациентов с подозрением на АДОН необходимо направлять на проведение молекулярно-генетического анализа мутаций гена *OPA1*.

8. У пациентов с клиническим диагнозом НОН и неверифицированным генетическим дефектом для выявления митохондриальной патологии целесообразно изучать функции митохондрий в фибробластах кожи по описанной методике.
9. Для выявления причин развития ОН ишемического и воспалительного генеза показано проведение современного системного клиничко-лабораторного обследования.
10. На основе совокупности полученных результатов разработаны методические рекомендации для диагностики ОН различного генеза, представленные в материалах работы. Приведены рекомендательные планы обследования пациентов для уточнения причины заболевания.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Шеремет Н.Л., Воробьева О.К., Корзенкова Л.В. Некоторые нейроофтальмологические проявления сахарного диабета. Научно-практическая конференция. Сахарный диабет и глаз. - М., 2006. - С.279-284.
2. Шеремет Н.Л., Воробьева О.К., Козлова И.В. Биназальные гемианопсии. IX Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2007.- С.102-106.
3. Аветисов С.Э., Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Киселева Т.Н., Елисеева Э.Г., Шеремет Н.Л., Будзинская М.В., Кравчук Е.А. Поражение зрительного нерва, ассоциированное с антифосфолипидным синдромом. IX Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2007. – С.12-14.
4. Шеремет Н.Л., Воробьева О.К. Травматическая оптическая нейропатия. X Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2008.- С.31-35.
5. Груша Я.О., Шеремет Н.Л. Клинический случай поражения орбиты при раке молочной железы. X Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2008. - С.44-46.
6. Шеремет Н.Л., Козлова И.В., Будзинская М.В., Галоян Н.С., Казарян Э.Э. Друзы диска зрительного нерва и глаукома (клинический случай). Научно-

- практическая конференция. Глаукома: реальность и перспективы. – М., 2008. – С.215-218.
7. Шеремет Н.Л., Козлова И.В., Воробьева О.К. Дифференциальная диагностика внутричерепной и глазной патологии при биназальной гемианопсии. Научно-практическая конференция. Глаукома: реальность и перспективы. – М., 2008. – С.186-190.
  8. Шеремет Н.Л., Козлова И.В. Статическая периметрия в диагностике оптических нейропатий. «Актуальные вопросы офтальмологии». - М., 2008. - С.51-57.
  9. Шеремет Н.Л., Груша Я.О., Полунина А.А. Этиологическая структура оптических нейропатий по данным собственных наблюдений. XI Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2009.- С.36-38.
  10. Шеремет Н.Л., Полунин Г.С., Харлап С.И., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Будзинская М.В. Друзы диска зрительного нерва как причина развития оптической нейропатии. XI Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». – М., 2009.- С.39-40.
  11. Шеремет Н.Л., Харлап С.И., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А. Оптическая нейропатия у пациентов с друзами диска зрительного нерва. VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Федоровские чтения –2009. – М., 2009. – С.450.
  12. Шеремет Н.Л., Галоян Н.С., Казарян Э.Э., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Харлап С.И. Оптическая когерентная томография у пациентов с друзами диска зрительного нерва. Научно-практическая конференция. Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра. – М., 2009. – С.559-562.
  13. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Казарян Э.Э., Галоян Н.С. Морфофункциональные исследования зрительного нерва и сетчатки в сложных диагностических случаях. Научно-практическая конференция. Лазеры в офтальмологии: вчера, сегодня, завтра. – М., 2009. – С.563-566.
  14. Шеремет Н.Л., Харлап С.И., Киселева Т.Н., Будзинская М.В., Кравчук Е.А. Друзы диска зрительного нерва. Сообщение первое. Возможности диагностики // **Вестн. офтальмол.** – 2010. - №2. – С.8-11.
  15. Шеремет Н.Л., Харлап С.И., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А. Друзы диска зрительного нерва. Сообщение второе. Роль в этиопатогенезе оптической нейропатии // **Вестн. офтальмол.** – 2010. - №2. – С.11-15.
  16. Шеремет Н.Л., Галоян Н.С., Казарян Э.Э., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Харлап С.И. Друзы диска зрительного нерва. Сообщение третье. Возможности оптической когерентной томографии // **Вестн. офтальмол.** – 2010. - №2. – С.15-19.
  17. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Галоян Н.С., Казарян Э.Э. Современные методы морфофункционального исследования зрительного нерва и сетчатки в сложных диагностических случаях // **Вестн. офтальмол.** – 2010. - №3. – С.3-6.
  18. Шеремет Н.Л., Галоян Н.С., Казарян Э.Э. Современные подходы к оценке морфофункционального состояния зрительного нерва при оптической

- нейропатии различного генеза. Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. – М., 2010. – С.515.
19. Шеремет Н.Л., Козлова И.В., Акопян А.И., Антонов А.А. Оптические нейропатии различного генеза и нормотензивная глаукома. XII Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2011.- С.109-113.
  20. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Галоян Н.С., Казарян Э.Э. Функциональные зрительные нарушения. XII Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2011.- С.107-109.
  21. Ронзина И.А., Шеремет Н.Л., Шелудченко В.М. Роль мультифокальной электроретинографии в дифференциальной диагностике заболеваний зрительного анализатора. XII Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2011. - С.96-98.
  22. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Галоян Н.С., Казарян Э.Э. Современные методы исследования зрительного нерва в оценке оптических нейропатий различного генеза // **Вестн. офтальмол. – 2011. - №2. – С.15-18.**
  23. Шеремет Н.Л., Смирнова Т.В., Разумова И.Ю. Вопросы дифференциальной диагностики оптического неврита и ишемической оптической нейропатии у лиц молодого и среднего возраста. Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием. – Уфа, 2011. – С.280-281.
  24. Шеремет Н.Л. Компьютерная периметрия при оптической нейропатии. Значение метода в дифференциальной диагностике и оценке эффективности лечения. Сб. материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии». - М., 2011. – С.5-11.
  25. Аветисов С.Э., Киселева Т.Н., Воробьева М.В., Будзинская М.В., Воробьева-Переверзина О.К., Аветисов К.С., Шеремет Н.Л., Елисеева Э.Г. Значение метода аутофлюоресценции в диагностике патологии глазного дна // **Вестн. офтальмол. – 2011. - №5. – С.49-53.**
  26. Шеремет Н.Л., Козлова И.В., Акопян А.И., Антонов А.А. Оптические нейропатии различного генеза и нормотензивная глаукома: вопросы дифференциальной диагностики // **Вестн. офтальмол. – 2011. - №6. – С.6-10.**
  27. Шеремет Н.Л., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Елисеева Э.Г., Воробьева О.К., Ханаква Н.А., Поляков А.В. Возможности молекулярно-генетического анализа наследственных оптических нейропатий. XIII Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2012.-С.57-59.
  28. Шеремет Н.Л., Елисеева Э.Г., Галоян Н.С., Ронзина И.А., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Казарян Э.Э., Ханаква Н.А., Поляков А.В. Аутосомно-доминантная оптическая нейропатия: клинические случаи. XIII Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М.,2012.-С.98-100.
  29. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э. Ретинотомографические особенности ДЗН при ишемических оптических

- нейропатиях. XIII Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2012.-С.47-48.
30. Шеремет Н.Л., Ронзина И. А., Смирнова Т. В., Разумова И. Ю., Шелудченко В.М. Оптический неврит и ишемическая оптическая нейропатия: вопросы дифференциальной диагностики // **Вестн. офтальмол.** – 2012. - №3. – С.6-10.
31. Шеремет Н.Л., Воробьева О.К., Елисеева Э.Г., Ханакова Н.А., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Поляков А.В. Молекулярно-генетическая диагностика наследственных оптических нейропатий. III Российская конференция с межд.участием. «Проблемы нарушения клеточной энергетики (Митохондриальная патология)» - М., 2012. - С.305.
32. Шеремет Н.Л., Галоян Н.С., Ханакова Н.А., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера по результатам оптической когерентной томографии. XIV Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2013. - С.57-59.
33. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Анджелова Д.В. Глазной кровоток при друзьях диска зрительного нерва. XIV Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2013.-С.47-48.
34. Ронзина И. А., Шеремет Н.Л., Козлова И.В. Электрофизиологические методы исследования в диагностике причин концентрического сужения поля зрения. XIV Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2013. - С.50-52.
35. Аветисов С.Э., Шеремет Н.Л., Воробьева О.К., Елисеева Э.Г., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Ханакова Н.А., Поляков А.В. Клинический и молекулярно-генетический анализ наследственных оптических нейропатий // - **Вестн. офтальмол.** – 2013. - №2. – С.8-13.
36. Разумова И.Ю., Воробьева О.К., Сафонова Т.Н., Шеремет Н.Л., Эксаренко О.В. Особенности клинических проявлений поражения глаз. придаточного аппарата и орбиты при саркоидозе // **Вестн. офтальмол.** – 2013. - №2. – С.35-40.
37. Шеремет Н.Л. Дифференциальная диагностика оптических нейропатий различного генеза. Сб. материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии». - М.,2013. - С.48-54.
38. Ханакова Н.А., Шеремет Н.Л., Фомин А.В., Галоян Н.С., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Оценка структурных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера по результатам оптической когерентной томографии. VIII Всероссийская научная конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии». – М., 2013. – С.265-267.
39. Шелудченко В. М., Ронзина И. А., Шеремет Н.Л., Смирнова Т. В., Казарян Э.Э. Возможности современных методов электрофизиологического анализа при заболеваниях зрительного анализатора // **Вестн. офтальмол.** – 2013. - №5. – С.42-51.
40. Аветисов С.Э., Харлап С.И., Эксаренко О.В., Шеремет Н.Л., Разумова И. Ю., Вашкулатова Э.А., Федорова В.Е. Основы пространственного

диагностического акустического анализа тканей глаза и орбиты на примере изучения локальных изменений, возникающих при системном саркоидозе // **Вестн. офтальмол.** – 2013. - №5. – С.136-146.

41. Ханакова Н.А., Шеремет Н.Л., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Наследственные оптические нейропатии: клинические и молекулярно-генетические характеристики // **Вестн. офтальмол.** – 2013. - №6. – С.82-87.
42. Ханакова Н. А., Венкова Л. С., Комаревцев С. К., Черноиваненко И. С., Цыганкова П. Г., Поляков А.В., Минин А. А., Шеремет Н.Л. Использование клеточной модели для изучения нарушений функций митохондрий при наследственной оптической нейропатии Лебера. XV Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М.,2014. - С.54-55.
43. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Галоян Н.С., Ханакова Н. А., Жоржоладзе Н.В., Невиницына Т.А., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Клинические особенности восстановления зрения у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера. XV Научно-практическая нейроофтальмологическая конференция «Актуальные вопросы нейроофтальмологии». - М., 2014.-С.55-58.
44. Аветисов С.Э., Шеремет Н.Л., Фомин А.В., Галоян Н.С., Ханакова Н.А., Жоржоладзе Н.В., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера // **Вестн. офтальмол.** – 2014. - №1. – С.4-11.
45. Шеремет Н.Л. Клинико-диагностические критерии наследственных оптических нейропатий. «Актуальные вопросы офтальмологии». – М., 2014. - С.65-71.
46. Шеремет Н.Л., Ханакова Н.А., Невиницына Т.А., Цыганкова П.Г., Иткис Ю.С., Крылова Т.Д., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Венкова Л.С., Свистунова Д.М., Черноиваненко И.С., Захарова Е.Ю., Поляков А.В., Минин А.А. Современные возможности и перспективы изучения патогенеза, диагностики и лечения наследственных оптических нейропатий // **Вестн. офтальмол.** – 2014. – №6. – С.62-70.

### **Изобретения по теме диссертации**

1. Аветисов С.Э., Шеремет Н.Л., Полуниин Г.С., Харлап С.И., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А. Способ оценки функционального состояния зрительного нерва при друзах диска зрительного нерва // **Патент РФ** на изобретение №2392863 от 27.06.2010. Опубликовано: 27.06.2010 Бюлл. Изобр. № 18.
2. Аветисов С.Э., Шеремет Н.Л., Елисеева Э.Г., Ханакова Н.А., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Поляков А.В. Способ диагностики аутосомно-доминантной оптической нейропатии // **Патент РФ** на изобретение №2491350 от 27.08.2013. Опубликовано: 27.08.2013 Бюлл. Изобр. №24.
3. Шеремет Н.Л., Галоян Н.С., Ханакова Н.А., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Способ диагностики наследственной оптической нейропатии Лебера // **Патент РФ** на изобретение №2513596 от 18.02.2014. Опубликовано: 20.04.2014 Бюлл. Изобр. №11.