

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ОЦЕНИВАЕМЫЕ МЕТОДОМ СПЕКТРАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Е. Э. Иойлева — ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, ученый секретарь; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, профессор кафедры глазных болезней, доктор медицинских наук; *М. С. Кривошеева* — ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», врач-офтальмолог хирургического отделения поликлиники, кандидат медицинских наук.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR OPTIC NERVE ATROPHY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS DETERMINED BY NEXT GENERATION SPECTRAL OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

E. E. Ioyleva — S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Scientific Secretary; A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Professor of Department of Eye Diseases, DSc; *M. S. Krivosheeva* — State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Sergiev Posad District Hospital», Ophthalmologist of the Surgical Department of the polyclinic, PhD.

Дата поступления — 15.05.2019 г.

Дата принятия в печать — 13.06.2019 г.

Иойлева Е. Э., Кривошеева М. С. Диагностические критерии атрофии зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом, оцениваемые методом спектральной оптической когерентной томографии нового поколения. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (2): 486–489.

Цель: выявление диагностических критериев атрофии зрительного нерва методом спектральной оптической когерентной томографии у пациентов с рассеянным склерозом (РС). **Материал и методы.** Обследован 81 пациент (37 мужчин, 44 женщины, средний возраст $35,6 \pm 3,7$ года) с атрофией зрительного нерва вследствие РС методом спектральной оптической когерентной томографии (С-ОКТ). **Результаты.** Получены достоверные данные об асимметрии С-ОКТ-параметров при атрофии зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом. В процессе детальной оценки толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя (ГКС+ВПС) получены достоверные различия на худшем и парном глазах. Кроме того, при общей статистической обработке всех полученных результатов методом бинарной логической регрессии определены пороговые значения для частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) вследствие РС. Значение средней толщины комплекса ГКС+ВПС, определяемое методом С-ОКТ, является достоверным маркером процесса нейроаксональной дегенерации у пациентов с ЧАЗН вследствие РС. **Заключение.** С-ОКТ-критериями атрофии зрительного нерва при рассеянном склерозе являются: снижение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки менее 62 мкм, в сочетании с уменьшением средней толщины комплекса ГКС+ВПС — менее 52 мкм, толщины верхнего сегмента ГКС+ВПС — менее 51 мкм, нижнего сегмента ГКС+ВПС — менее 50 мкм.

Ключевые слова: атрофия зрительного нерва, спектральная оптическая когерентная томография, рассеянный склероз.

Ioyleva EE, Krivosheeva MS. Diagnostic criteria for optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis determined by next generation spectral optical coherence tomography. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (2): 486–489.

Purpose: identification of diagnostic criteria for optic nerve atrophy by spectral optical coherent tomography in patients with multiple sclerosis (MS). **Material and Methods.** 81 patients with optic nerve atrophy due to MS (37 men, 44 women, mean age 35.6 ± 3.7 years) were examined using spectral optical coherent tomography (S-OCT). **Results.** We obtained reliable data suggesting on the asymmetry of S-OCT parameters in patients with multiple sclerosis and optic nerve atrophy. In the process of a detailed assessment of the thickness of the GCS+IPL complex, significant differences in the worst and paired eyes were obtained. In addition, when the total aggregating all of the results obtained by the method of binary logical regression determined the threshold for partial atrophy of the optic nerve due to MS. The average thickness of GCS+IPL complex, as determined by S-OCT, is a reliable marker of neuroaxonal degeneration in patients with optic nerve atrophy due to MS. **Conclusion.** S-OCT criteria for optic nerve atrophy in multiple sclerosis are a decrease in the average thickness of the retinal nerve fiber layer of less than 62 microns, combined with a decrease in the average thickness of retinal ganglion cell complex and the inner plexiform layer less than 52 microns, thickness of upper segment of GCS+IPL less than 51 μm , and the lower segment of GCS+IPL less than 50 microns.

Key words: optic nerve atrophy, spectral optical coherence tomography, multiple sclerosis.

Введение. Рассеянный склероз (РС) — хроническое прогрессирующее заболевание ЦНС, которое проявляется рассеянной неврологической симптоматикой и в типичных случаях на ранних стадиях имеет ремитирующее течение. РС относится к группе демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний ЦНС, основным патологическим проявлением которых является разрушение миелина [1]. Зрительные нарушения при РС наступают в результате частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) и встречаются у большинства больных.

Развитие методов прижизненного структурно-топографического анализа, такого как спектральная

оптическая когерентная томография (С-ОКТ), способствовало изучению внутриглазной части зрительного нерва на клеточном уровне. Метод С-ОКТ в отдельности способен представить информацию о целостности периферических зрительных путей [2–5]. По результатам применения новых методов структурно-топографического анализа пересмотрена концепция патогенеза РС, согласно которой деструкция нервной ткани обусловлена не только демиелинизацией и олигодендропатией, но и диффузными процессами нейродегенерации [6]. Процесс нейроаксональной дегенерации является важнейшим признаком РС и других неврологических заболеваний, поражающих переднюю часть зрительного пути [7–10]. С-ОКТ зарекомендовала себя как неинвазивный метод исследования, отражающий структуру слоя

Ответственный автор — Кривошеева Мария Сергеевна
Тел.: +7 (925) 1944084
E-mail: krivosheeva_ms@mail.ru

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Нозологическая форма зрительных расстройств при РС	Средний возраст М±σ (мин-макс)	Пол		Оценка по шкале EDSS, баллы	Длительность заболевания РС
		мужчины, n=37	женщины, n=44		
Частичная атрофия зрительных нервов, n=81	35,6±3,7 года (24–56 лет)	37	44	1–5	6 мес.–12 лет

нервных волокон сетчатки (CHBC), состоящего из аксонов ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя (ГКС+ВПС) [11, 12]. Применяемые в неврологии наиболее совершенные варианты МРТ головного мозга не позволяют объективно оценивать внутриглазные поражения при РС. В противоположность этому, метод С-ОКТ играет важную роль в сопоставлении состояния зрительных функций глаза и структурных изменений глазного дна [13, 14].

Новое поколение спектральных оптических когерентных томографов с функцией динамической оценки параметров отличается от предыдущих приборов лучшим разрешением получаемых изображений и имеет программное обеспечение с функцией выделения (сегментирования) комплекса ГКС+ВПС, что позволяет детально оценить его структуру без влияния внешних слоев сетчатки. Исследователи активно изучают изменение толщины CHBC и комплекса ГКС+ВПС методом С-ОКТ при атрофии зрительного нерва вследствие РС [15, 16]. Значения толщины ГКС+ВПС являются маркерами процесса нейроаксональной дегенерации при РС, в связи с чем возможно их использование для мониторинга тяжести и прогрессирования заболевания.

Таким образом, изучением показателей ГКС+ВПС при РС методом С-ОКТ при РС на современном этапе является обязательным. В представленных же работах нет единой оценки изменений глазного дна у больных с оптическим невритом (ОН) и ЧАЗН вследствие РС и не определены диагностические критерии ЧАЗН демиелинизирующей этиологии методом С-ОКТ.

Цель: выявление диагностических критериев атрофии зрительного нерва методом спектральной оптической когерентной томографии у пациентов с рассеянным склерозом.

Материал и методы. В исследование включен 81 пациент с ЧАЗН вследствие РС (37 мужчин, 44 женщины, средний возраст 35,6±3,7 года). Диагноз РС у пациентов основных групп подтвержден при неврологическом обследовании, а также на основании МРТ головного мозга согласно критериям Мак Дональда (2010). Пациенты с ЧАЗН достоверно не различались по тяжести (уровню EDSS) и длительности заболевания (таблица).

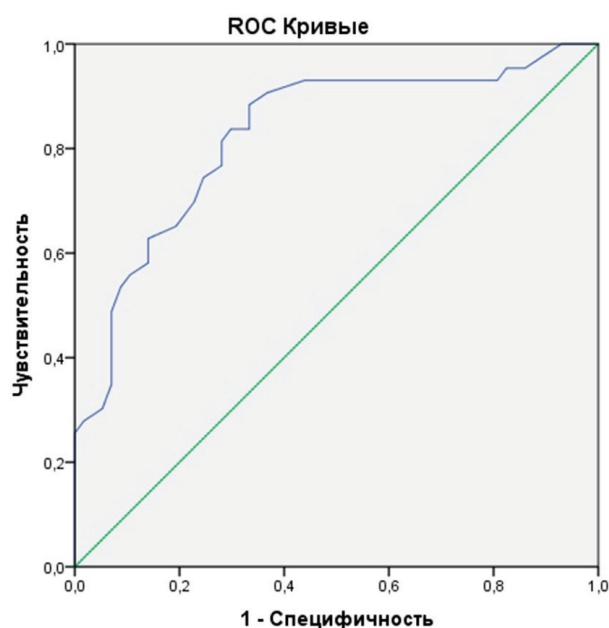
Острота зрения составила 0,1–0,8 с коррекцией. Показатели рефракции и ВГД у всех пациентов находились в пределах нормальных значений. Обследование проводили на спектральном оптическом когерентном томографе Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec Inc., США) с использованием программного обеспечения версии 4.5.1.11. Оба глаза каждого пациента подвергались имиджинговому обследованию на С-ОКТ. Сканирование области ДЗН осуществлялось по протоколу Optic Disc Cube 200x200 с после-

дующим анализом перипапиллярного CHBC по программе RNFL Thickness Analysis, согласно которой толщина CHBC измеряется по окружности диаметром 3,46 мм. Окружность центрировалась относительно ДЗН автоматически; при необходимости ее положение корректировалось в ручном режиме. Определяли среднюю толщину CHBC (по всей окружности) и толщину в 4 квадрантах: височном, верхнем, носовом и нижнем. В протоколе исследования изучали также отношение площади экскавации к площади диска зрительного нерва: средний и вертикальный размеры (Average Cup/Disc Ratio и Vertical Cup/Disc Ratio), площадь нейроретинального пояса (Rim area), диска зрительного нерва (Disc Area) и объем экскавации (Cup Volume). Проводили сканирование слоя ганглиозных клеток сетчатки, используя протокол Ganglion Cell Analysis: Macular Cube 512x128. В протоколе исследования ГКС+ВПС изучали среднюю толщину комплекса с проведением оценки по всем сегментам комплекса ГКС+ВПС. В ходе исследования исключались сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз и низким уровнем сигнала, в связи с возможным влиянием на точность определения границ слоев сетчатки. Если при повторном обследовании не удавалось получить сканы допустимого качества, данный глаз исключался из исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office), IBM SPSS Statistics 23.0. Количественные переменные представляли в виде М±m (ошибка среднего). Во всех случаях использовали двухсторонние варианты статистических тестов, нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. Нормальность распределения количественных переменных тестировали по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для выявления диагностической ценности метода С-ОКТ использовали метод бинарной логической регрессии с последовательным включением в модель значимых параметров по Вальду.

Результаты. При обследовании 81 пациента с ЧАЗН вследствие РС у каждого больного оценивали параметры диска зрительного нерва (ДЗН) методом С-ОКТ как худшего в функциональном отношении глаза, так и лучшего.

В процессе детальной оценки толщины комплекса ГКС+ВПС получены достоверные различия на худшем и парном глазах. Кроме того, при общей статистической обработке всех полученных результатов методом бинарной логической регрессии определены пороговые значения для ЧАЗН вследствие РС. Рассчитаны следующие пороговые значения: для показателя средней толщины слоя нервных волокон сетчатки — менее 62 мкм, в сочетании со снижением средней толщины комплекса ганглиозных клеток сет-



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 1. ROC-кривая по параметру слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом

чатки с внутренним плексиформным слоем — менее 52 мкм, толщины верхнего сегмента ГКС+ВПС — менее 51 мкм и толщины нижнего сегмента ГКС+ВПС — менее 50 мкм (рис. 1, 2).

Для параметра средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки $AUG=82,7\%$, $OШ=0,04$, $p<0,001$.

Для параметра комплекса средней толщины ГКС+ВПС $AUG=98,6\%$, $OШ=0,02$, $p<0,0001$; для параметра ГКС+ВПС в нижнем сегменте $AUG=72,1\%$, $OШ=0,1$, $p=0,06$; для параметра ГКС+ВПС в верхнем сегменте $AUG=83,8\%$, $OШ=0,08$, $p=0,004$.

Данные показатели характеризуют процесс нейроаксональной дегенерации с развитием ЧАЗН вследствие РС.

Обсуждение. В современной литературе представлены результаты обследования параметров

ДЗН у пациентов с РС методом ОКТ [2, 8–11]. Данные различных работ, посвященных проблеме РС, подтверждают необходимость использования метода ОКТ, особенно С-ОКТ с функцией динамической оценки параметров нового поколения в диагностике поражения зрительного нерва у пациентов с РС [3, 6].

Современные научные исследования, отраженные в многочисленных публикациях, рассматривают сроки развития ЧАЗН вследствие РС [8, 17, 18]. Однако, судя по данным литературы, вопрос прогрессирования ЧАЗН у пациентов с РС недостаточно изучен, отсутствует посегментарная оценка асимметрии параметров диска зрительного нерва между лучшим и худшим в функциональном отношении глазами. Особого внимания заслуживает определение достоверных критериев прогрессирования ЧАЗН при РС на основании анализа параметров ДЗН и изменения комплекса ГКС+ВПС. Данные научных исследований и современных публикаций разнородны в оценке изменений зрительного нерва при РС и не имеют единой диагностической концепции. Изучение асимметрии параметров ДЗН при ЧАЗН вследствие РС актуально в связи с возможностью ранней диагностики ЧАЗН на лучшем в функциональном отношении глазу даже при отсутствии жалоб. Своевременное выявление атрофии зрительного нерва на парном глазу и проведение консервативного лечения будет способствовать замедлению процесса поражения зрительного нерва при РС и сохранению остроты зрения у пациента.

В исследованиях, проводимых ранее в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва), показано, что процесс поражения зрительных нервов при РС асимметричный [19]. Приоритет подтвержден патентом РФ на изобретение [20]. Однако в указанном исследовании не содержится детальной оценки комплекса ГКС+ВПС при ЧАЗН вследствие РС и не определены пороговые значения показателей средней толщины СНВС и комплекса ГКС+ВПС для ЧАЗН вследствие РС.

В отличие от проведенного ранее исследования [19], в настоящей работе с помощью С-ОКТ нового поколения впервые детально изучено состояние толщины комплекса ГКС+ВПС с его оценкой в каждом сегменте и выявлены пороговые значения ЧАЗН

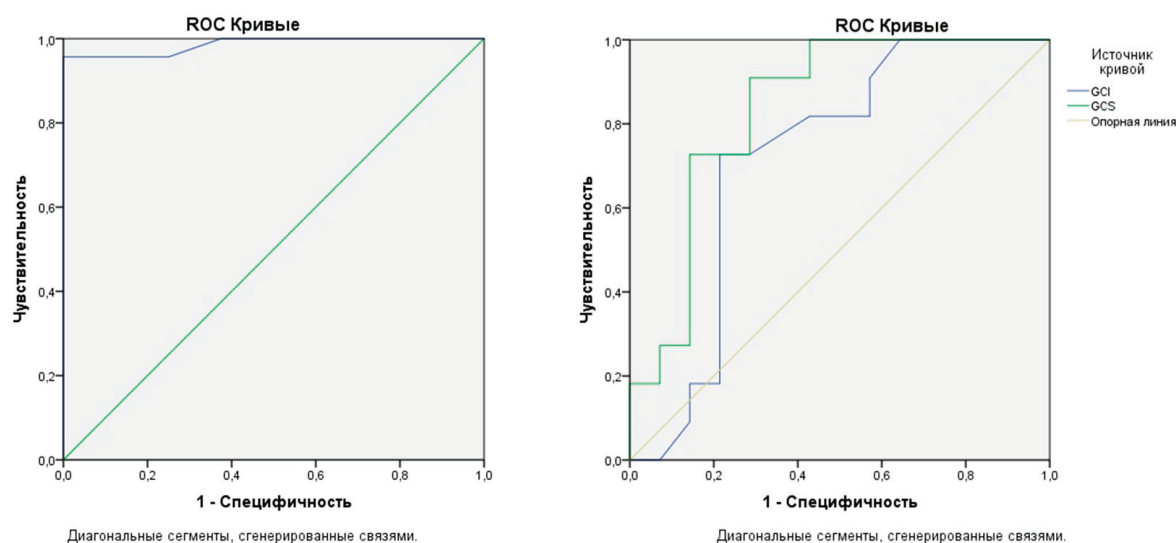


Рис. 2. ROC-кривые для параметров средней толщины комплекса ГКС+ВПС (слева); верхнего и нижнего сегментов комплекса ГКС+ВПС (справа)

при РС методом бинарной логической регрессии. Важную роль играет обследование обоих глаз пациента с ЧАЗН вследствие РС, как с ОН в анамнезе, так и без него, даже если пациент не предъявляет жалобы на снижение остроты зрения. Кроме того, необходимо проводить обследование зрительного нерва у пациента с РС методом С-ОКТ, принимая во внимание не только значение средней толщины комплекса ГКС+ВПС, но и показатели ГКС+ВПС в каждом сегменте комплекса, что позволяет охарактеризовать прогрессирующее нейроаксональное дегенерации при РС. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с мнением ведущих специалистов по изучению методов структурно-топографического анализа при РС. Так, в работе зарубежных исследователей была показана высокая достоверность анализа комплекса ГКС+ВПС при РС посредством детального послойного анализа сетчатки методом С-ОКТ нового поколения [14–16].

Таким образом, методом С-ОКТ определены пороговые значения средней толщины СНВС и комплекса ГКС+ВПС, а также диагностически значимых сегментов комплекса ГКС+ВПС при ЧАЗН вследствие РС. Выявленные диагностические критерии высокоинформативны в ранней диагностике процесса нейроаксонального дегенерации при РС, что определяет оптимальную тактику ведения пациента.

Заключение. Получены достоверные данные об асимметрии С-ОКТ-параметров при атрофии зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом. С-ОКТ-критериями атрофии зрительного нерва при рассеянном склерозе являются: снижение средней толщины слоя нервных волокон сетчатки менее 62 мкм, в сочетании с уменьшением средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя менее 52 мкм, толщины верхнего сегмента ГКС+ВПС — менее 51 мкм, нижнего сегмента ГКС+ВПС — менее 50 мкм. Значение средней толщины комплекса ГКС+ВПС, определяемое методом С-ОКТ, является достоверным маркером процесса нейроаксонального дегенерации у пациентов с оптическим невритом как при манифестации РС, так и при ЧАЗН вследствие РС.

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации — Е.Э. Иойлева; получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи — М. С. Кривошеева.

References (Литература)

- Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. Multiple sclerosis: clinical guidelines. Moscow, 2011; 782 p. Russian (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: клиническое руководство. М., 2011; 782 с.).
- Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. Arch Neurology 2009; 66 (1): 1366–72.
- Davydovskaya MV, Tsysar MA, Boyko AN, et al. Damage to the complex of ganglion cells and the nerve fiber layer of the retina in multiple sclerosis. Journal of Neurology and Psychiatry 2012; 2 (2): 47–51. Russian (Давыдовская М.В., Цысарь М.А., Бойко А.Н. и др. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе. Журнал неврологии и психиатрии 2012; 2 (2): 47–51).
- Shpak AA. New nomenclature of optical coherence tomography. Ophthalmosurgery 2015; (3): 80–2. Russian (Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. Офтальмохирургия 2015; (3): 80–2).

- Maslova NN, Andreeva EA. Possibilities of neuroophthalmologic examination in the early diagnosis of multiple sclerosis. Medical Almanac 2013; 29 (5): 201–3. Russian (Маслова Н.Н., Андреева Е.А. Возможности нейроофтальмологического обследования в ранней диагностике рассеянного склероза. Медицинский альманах 2013; 29 (5): 201–3).
- Akopyan VS, Boyko AN, Davydovskaya MV, et al. Neuroarchitecture of the retina in multiple sclerosis: diagnostic capabilities of optical coherence tomography (preliminary results). Ophthalmology 2011; (1): 32–36. Russian (Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др. Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты). Офтальмология 2011; (1): 32–6).
- Fu Y. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis. Expert Opinion Medical Diagnostic 2008; 2 (9): 1055–65.
- Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Herrero R, et al. Neuro-ophthalmologic evaluation, quality of life, and functional disability in patients with MS. Neurology 2013; 81: 76–83.
- Gordon-Lipkin E, Chodkewski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. Neurology 2007; 69: 1603–9.
- Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. Clinical Ophthalmology 2010; 4: 1409–22.
- Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2008; 268: 12–7.
- Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, et al. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. Brain 2010; 133: 1591–601.
- Henderson APD, Altmann DR, Trip SA, et al. A serial study of retinal changes following optic neuritis with sample size estimates for acute neuroprotection trials. Brain 2010; 133: 2592–602.
- Henderson APD, Trip SA, Schottman PG, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. Brain 2008; 131: 277–87.
- Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. Multiple Sclerosis Journal 2013; 19: 1887–95.
- Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. Neurology 2013; 80: 47–54.
- Kovalenko AB, Boyko EV, Odinnak MM, et al. Diagnostic capabilities of optical coherent tomography in patients with multiple sclerosis. Bulletin of the Russian Military Medical Academy 2009; 28 (4): 16–21. Russian (Коваленко А.В., Бойко Э.В., Одиннак М.М. и др. Диагностические возможности оптической когерентной томографии у больных рассеянным склерозом. Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2009; 28 (4): 16–21).
- Ioyleva EE, Krivosheeva MS, Smirnova MA. The results of examination of patients with optic neuritis in the debut of multiple sclerosis. Bulletin of the Orenburg State University 2014; 12: 143–6. Russian (Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Смирнова М.А. Результаты обследования пациентов с оптическим невритом в дебюте рассеянного склероза. Вестник Оренбургского государственного университета 2014; 12: 143–6).
- Ioyleva EE, Krivosheeva MS, Makarenko IR. Study of asymmetric parameters of the disk critical nerve for multiple sclerosis in this OCT. Bulletin of Tambov University. Series: Natural and technical sciences 2016; 21 (4): 1559–63. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1559-1563. Russian (Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Макаренко И.Р. Исследование асимметрии параметров диска зрительного нерва при рассеянном склерозе по данным ОКТ. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки 2016; 21 (4): 1559–63).
- The method for determining indications for the treatment of partial atrophy of the optic nerve in multiple sclerosis: Patent for invention of the Russian Federation No. 2625784 from 01.06.2016/Ioyleva EE, Krivosheeva MS. Russian (Способ определения показаний к лечению частичной атрофии зрительного нерва при рассеянном склерозе: патент РФ №2625784 от 01.06.2016/Е.Э. Иойлева, М.С. Кривошеева).