

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Синеок Евгения Витальевна**

**ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ  
В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.01.07 - Глазные болезни

14.01.11 - Нервные болезни

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

доктор медицинских наук И.В. МАЛОВ

доктор медицинских наук Я.В. ВЛАСОВ

САМАРА 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	12
1.1. Оптическая когерентная томография как метод исследования глазного дна.....	12
1.2. Рассеянный склероз как наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание: современное состояние проблемы.....	15
1.2.1. Клинически изолированный синдром как вариант раннего распознавания клинически достоверного рассеянного склероза.....	18
1.3. Изменение глаза при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы.....	20
1.4. Методы диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы .....	27
1.5. Особенности оптической когерентной томографии сетчатки у больных демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы.....	40
<b>Глава 2. Материал и методы исследований</b> .....	46
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	46
2.2. Характеристика диагностических исследований.....	48
2.3. Методы статистической обработки .....	60
<b>Глава 3. Результаты традиционных неврологических и офтальмологических исследований больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом</b> .....	64
3.1. Оптический неврит в ранней диагностике рассеянного склероза.....	64
3.2. Результаты неврологических и офтальмологических исследований у больных рассеянным склерозом.....	69

3.3. Результаты неврологических и офтальмологических исследований у больных клиническим изолированным синдромом.....76

3.4. Результаты неврологических и офтальмологических исследований у больных оптическим невритом.....81

**Глава 4. Оптическая когерентная томография сетчатки у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом ...**.....88

4.1. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки в группе контроля.....89

4.2. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки у больных рассеянным склерозом.....93

4.3. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки у больных клиническим изолированным синдромом .....107

4.4. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки у больных оптическим невритом.....111

**Глава 5. Комплексная оценка нейродегенерации сетчатки у больных демиелинизирующими заболеваниями** .....119

5.1. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки в группе контроля.....119

5.2. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки у больных рассеянным склерозом .....122

5.3. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки у больных клиническим изолированным синдромом .....125

5.4. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки у больных оптическим невритом .....128

5.5. Сравнительная оценка результатов комплексного анализа нейродегенерации сетчатки у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом .....132

<b>Заключение</b> .....	135
<b>Выводы</b> .....	148
<b>Практические рекомендации</b> .....	150
<b>Список литературы</b> .....	151

## Использованные условные сокращения и обозначения:

РС – рассеянный склероз

ОКТ – оптическая когерентная томография

КИС – клинически изолированный синдром

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ОН – оптический неврит

МРТ – магнитно-резонансная томография

ДЗН – диск зрительного нерва

ЧАДЗН – частичная атрофия диска зрительного нерва

ЦНС – центральная нервная система

ДЗЦНС – демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ИСП – интенсивность свечения пикселя

КЧСМ - критическая частота слияния световых мельканий

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы

КДРС – клинически достоверный рассеянный склероз

GCIP - ganglion cell inner plexiform

AUC - Area Under Curve

## Введение

Распространенность демиелинизирующих заболеваний за последние десять лет выросла на 5-15% по всему миру, составив в среднем 50 больных на 100 тыс. населения [1,8,33,48]. Среди основных демиелинизирующих заболеваний на первом месте стоит рассеянный склероз, ранняя диагностика которого особенно актуальна, так как заболевание приводит к развитию частичной или полной потери трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидности в молодом возрасте [39,45,49]. В России среди больных РС по разным регионам инвалидность достигает в среднем 78% и более [8,17]. Все чаще РС выявляется как у детей от 10 месяцев до 16 лет, так и у пациентов старше 50 лет [8,9,50,157].

В настоящее время в основе диагностики ДЗЦНС лежит магнитно-резонансная томография (МРТ) головного или спинного мозга, а также методы, повышающие ее чувствительность и достоверность. [10,27,38,39,45,87,118]. К ранним методам диагностики ДЗЦНС можно отнести позитронно-эмиссионную томографию головного мозга (ПЭТ) [48,49] и томограф антистоксового комбинированного рассеивания (CARS microscopy) с аксиальным и боковым разрешением в среднем в 0,75 и 0,23 мкм [69]. Однако существенным недостатком указанных методик исследования центральной нервной системы является проведение исследования на поздней стадии заболевания, при наличии выраженной клинической симптоматики, а также относительно высокой стоимости процедуры и расходных материалов, особенно в случае многократного проведения исследования и динамического наблюдения за пациентом [48,49].

К ранним методам диагностики нейродегенеративных изменений при ДЗЦНС относят: вызванные потенциалы, в частности зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) [8, 48, 49, 133, 136], определение критической частоты слияния световых мельканий (КЧСМ) [23,35,68], методы цветовой кампиметрии [36, 111, 172], определение пространственной контрастной чувствительности [35,36]; методы иммунологической диагностики спинно-мозговой жидкости и периферической крови [9, 13, 15, 16, 48].

Однако, по мнению ряда исследователей, ЗВП имеет низкую специфичность, так как подобные изменения могут наблюдаться при других заболеваниях зрительного нерва, в том числе при глаукоме, различных заболеваниях сетчатки [50,127,148,161]. Также важно, что, несмотря на изменения амплитуды и латентного периода ЗВП у больных РС, существует ряд работ, подтверждающих отсутствие достоверной связи изменения ЗВП с нейродегенерацией в ЦНС [139, 161]. Существенным недостатком метода КЧСМ является субъективная оценка метода, напрямую зависящая от степени снижения зрения [23,41]. Методы статической и кинетической периметрии также неспецифичны: сужение полей зрения на цвета может наблюдаться в 63% случаев, чаще, в 90% случаев, поля зрения остаются в норме, при сохранении высокой остроты зрения до 0,8-1,0. [20]. Иммунологические изменения спинномозговой жидкости и периферической крови не являются специфичными и не исключают наличие других воспалительных заболеваний ЦНС [48].

Одним из перспективных методов диагностики нейродегенеративных изменений в сетчатке при демиелинизирующем процессе в ЦНС является оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна, позволяющая количественно и качественно оценивать степень истончения слоев сетчатки [14, 25, 34]. По мнению разных авторов, в норме толщина СНВС по данным спектрального ОКТ, колеблется от 92,5 до 153 мкм (в среднем  $111,11 \pm 11,42$  мкм [135-137,157]). При ДЗЦНС в среднем истончение СНВС достигает пределов от 64,4 до 102,3 мкм (в среднем  $82,73 \pm 10,73$  мкм [62, 135, 143]). При оптикомиелите Девица СНВС тоньше, чем при РС, достигая 56,7-65,44 мкм по сравнению с ремитирующей формой РС 83,85-88,3 мкм [121,122, 147]. Также при ДЗЦНС уменьшается толщина макулы на 7-10 мкм и объем макулы до 34% у больных РС [59, 100].

Большинство авторов указывают на истончение в слоях сетчатки у больных РС, в частности ганглионарного слоя, внутреннего ядерного слоя, внутреннего плексиформного слоя [80, 110, 153, 170, 176]. В настоящее время ряд авторов указывают, что оценка толщины ганглионарного и внутреннего ядерного слоя

(GCIP) является чувствительным маркером нейродегенерации при демиелинизирующем процессе ЦНС по сравнению с СНВС [153, 155, 170, 176] и может стать маркером оценки эффективности лечения ДЗЦНС [98, 170].

Несмотря на высокую информативность, чувствительность и специфичность метода ОКТ, отсутствуют какие-либо диагностические критерии, характерные для ранней диагностики ДЗЦНС, разнородны абсолютные значения толщины сетчатки и ее слоев [25]. Истончение слоев сетчатки также наблюдается при сахарном диабете 1 и 2 типа [45, 88, 115]; болезни Альцгеймера [108, 123]; болезни Паркинсона [155]; наследственных заболеваниях ЦНС [151]; при хиазмальной компрессии [86]; частичной атрофии зрительного нерва вследствие ишемической нейрооптикопатии [98].

Таким образом, актуальны дальнейшие исследования глазного дна у больных ДЗЦНС для поиска и разработки методов ранней диагностики заболевания на основе оптической когерентной томографии. Это позволит в более ранние сроки динамически наблюдать больных ДЗЦНС и своевременно назначать лечение.

### **Цель работы**

Повышение эффективности диагностики нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы на основе оптической когерентной томографии сетчатки.

Достижению цели способствовало решение следующих задач:

1. Исследовать особенности традиционных офтальмологических исследований в диагностике больных с оптическим невритом, больных рассеянным склерозом и клиническим изолированным синдромом.

2. Исследовать клинические и диагностические особенности неврологического дефицита у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом.

3. Исследовать слой нервных волокон сетчатки с помощью оптической когерентной томографии у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом.

4. Разработать способ диагностики нейродегенерации сетчатки и провести комплексный анализ слоев сетчатки у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом.

### **Научная новизна**

Разработан способ ранней диагностики нейродегенерации сетчатки на основе оптической когерентной томографии глазного дна, который позволяет с высокой специфичностью выявлять больных с демиелинизирующими изменениями центральной нервной системы.

Впервые разработана и апробирована программа комплексного анализа слоев сетчатки для электронно-вычислительных машин, позволяющая выявить особенности нейродегенерации сетчатки (Свидетельство на «Программу диагностики сетчатки глаза» №2013615756 от 19.06.2013)

Выявлены особенности нейродегенеративных изменений в сетчатке при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы.

Ретроспективный анализ позволил выявить по Самарской области малосимптомное течение ретробульбарного неврита у больных РС, КИС.

### **Практическая значимость**

1. Проведенное нами исследование показывает значимость традиционных офтальмологических методов диагностики, которые совместно с оптической когерентной томографией сетчатки обладают высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы.

2. Исследование сетчатки с помощью оптической когерентной томографии позволяет уточнить диагноз рассеянного склероза и предложить дополнительные критерии диагностики нейродегенеративных изменений демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

3. Программа ЭВМ для послойного комплексного анализа сетчатки повышает эффективность диагностики нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях и расширяет возможности метода оптической когерентной томографии независимо от производителя прибора.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Целесообразность и эффективность диагностики нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях на основе оптической когерентной томографии сетчатки.

2. Использование программы для электронно-вычислительных машин «Программа диагностики сетчатки глаза» в комплексном анализе сетчатки больных демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

3. Способ диагностики нейродегенерации сетчатки, основанный на качественном и количественном анализе изображения слоев сетчатки.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на международной конференции «Нейроиммунология 2011» (Санкт-Петербург, 2011), на международной конференции «Нейроофтальмология 2013» (Москва, 2013), всероссийской конференции «Экология и здоровье человека» (Самара, 2012). Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедры офтальмологии, кафедры глазных болезней ИПО, кафедры неврологии и нейрохирургии (Протокол № 19 от 2.06.2014 г.).

## **Связь исследования с проблемными планами**

Работа выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Номер государственной регистрации 01201167495.

## **Публикации**

Материалы диссертации представлены в 14 работах, из них 5 в изданиях, рекомендуемых ВАК, получено одно свидетельство на программу ЭВМ «Программа диагностики сетчатки глаза» №2013615756 от 19.06.2013

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты научных исследований внедрены в практическую работу кафедры глазных болезней ИПО Самарского государственного медицинского университета, офтальмологического отделения Самарской областной клинической больницы им. М.И.Калинина, включены в программы обучения интернов, клинических ординаторов, аспирантов Самарского государственного медицинского университета.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 171 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материал и методы исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 52 таблицами, 43 рисунками. Список литературы содержит 185 источников, из них 55 отечественных и 130 иностранных.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Оптическая когерентная томография как метод исследования глазного дна

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – прижизненный неинвазивный метод визуализации глазного дна, использующий источник низкокогерентного светового излучения [6,14,24,49,100,123]. Метод ОКТ был разработан группой исследователей, возглавляемой профессором Карменом Пульяфито (Университет Tufts, Бостон и Офтальмологический Центр Новой Англии) в сотрудничестве со специалистами по физике и математике во главе с Джеймсом Фуджимото (Массачусетский Технологический Институт) в конце 80–х годов XX века. [100]. Суть ОКТ заключается в измерении времени задержки светового луча, отраженного от исследуемой ткани [14,24,100,121]. Источником света является суперлюминесцентный диод, позволяющий получать луч с длиной волны низкой когерентности порядка 543,5-850 нм и мощностью излучения 1 мВ [14,24,45]. С помощью делителя световой пучок расщепляется на две равные части, при этом один луч проходит через исследуемые ткани, другой является контрольным [121,123]. После этого отраженные лучи регистрируются фотодетектором и обрабатывается компьютером. Линейное движение луча от одной точки к другой в итоге формирует одномерный А–скан (axial scan) [100,121]. Расстояние между точками А–скана определяет продольное (аксиальное) разрешение, между соседними А–сканами – поперечное [6,121,123]. Основным фактором, определяющим точность сканирования, является точность и скорость механического перемещения луча. [100].

Коренным отличием спектральных ОКТ от своих предшественников является наличие спектрометра, высокоскоростной камеры и широкополосного суперлюминесцентного диода, позволяющего получить низкокогерентный луч, содержащий несколько длин волн [6,100,121].

Как и в обычных ОКТ, световой импульс делится на две равные части, одна из которых отражается от зеркала, вторая – от исследуемого объекта. Затем сигналы суммируются, и полученный сигнал раскладывается на составные части спектра, которые одновременно фиксируются камерой. Полученный спектр интерференции состоит из совокупности световых волн, отраженных от различных по глубине участков исследуемого объекта. Подобный принцип исследования позволяет преодолеть ограничивающие факторы, связанные со скоростью и точностью движения луча, поскольку во время сканирования он остается неподвижен [6, 49,100,121].

Благодаря принципу своей работы, спектральные ОКТ позволяют выполнять более 25 тыс. линейных сканов в секунду, превосходя по этому параметру оптические томографы предыдущего поколения более чем в 60 раз. Аксиальная разрешающая способность находится в пределах 3–8 мкм, поперечная – 10–15 мкм. Максимальная разрешающая способность ОКТ, полученная в лабораторных условиях, составляет 2–3 мкм [6,14,24,100].

Существуют несколько типов аппаратов:

- 1) RTVue–100 фирмы Optovue (США) – позволил совместить в одном приборе возможности исследования как переднего, так и заднего отрезка глазного яблока;
- 2) 3D OCT–1000 (Topcon) – обладает функциями фундус–камеры и сопоставления фотоснимка глазного дна с ОКТ изображением;
- 3) CIRRUS HD OCT (Carl Zeiss);
- 4) Soct Copernicus и Soct Copernicus HR совместного производства Reichert (США) – Optopol (Польша). Soct Copernicus HR обладает на сегодняшний день максимальной заявленной скоростью сканирования (55000 А–сканов в секунду) и аксиальным разрешением (3 мкм). Также под маркой Soct разработан спектральный ОКТ для исследования переднего отрезка глаза;
- 5) Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering) – ОКТ–приставка к лазерному сканирующему ангиографу HRA.

GDx (Laser Diagnostic Technology) – сканирующий лазерный поляриметр, а также RTA-анализатор применяемый для оценки толщины слоя нервных волокон

[100]. Недостатком RTA по сравнению с ОКТ является малая проницаемость через мутные оптические среды глаза, видимо вследствие более низкой величины длины волны 543,5 нм [100,121].

Первым коммерческим прибором, в котором были реализованы возможности оптической когерентной томографии глазного дна, стал аппарат RTVu–100 фирмы Optovue (США) [100]. Одной из самых главных проблем, возникающих при использовании томографов предыдущего поколения, является чувствительность метода к микродвижениям глазного яблока [121,123]. Одно стандартное исследование на Stratus OCT (512 А–сканов) длится 1,28 сек. – за это время глазное яблоко 10–14 раз меняет свое положение [100,130]. Конечный результат томограммы может быть некачественным с наличием артефактов, сглаживание которых может вызвать дополнительные затруднения в интерпретации данных [45,72,100,123].

Спектральные когерентные томографы позволяют получить стандартный линейный профиль (1024 А–сканов) в среднем за 0,04 сек. За этот промежуток времени глазное яблоко не успевает совершить значимых движений, а значит, конечный результат будет максимально соответствовать сканированной области сетчатки [123]. Высокое разрешение позволяет четко идентифицировать практически все слои сетчатки и внутренние слои сосудистой оболочки, в том числе с возможностью трехмерной визуализации объекта [49, 100,163]. Часто пигментный эпителий и слой фоторецепторов и наружная пограничная мембрана объединяют в один комплекс, который оценивает начальные признаки ретино-хориоидальной патологии [100].

Благодаря внедрению ОКТ стало возможным более точно оценивать ряд патологических изменений сетчатки и зрительного нерва. Так, использование ОКТ позволяет выявлять отслойку пигментного эпителия, которая не видна при офтальмоскопии, друзы зрительного нерва; диагностировать на скрытой стадии развития признаки пигментного ретинита, количественно и качественно оценивать эффективность лечения влажной формы возрастной макулярной дистрофии, центральной серозной хориоретинопатии. [97].

ОКТ позволяет диагностировать ретинопатию недоношенных детей на ранних стадиях заболевания и количественно оценить увеличение отека сетчатки [28,42,45]. При использовании спектральных ОКТ возможно не только исследовать толщину слоев сетчатки, но и создавать карты сетчатки в абсолютных значениях, представленных в графическом виде [49].

Таким образом, метод ОКТ является безопасным и объективным методом диагностики изменений глазного дна, который дает возможность не только качественно, но и количественно оценивать изменения в слоях сетчатки.

## **1.2. Рассеянный склероз как наиболее распространенное демиелинизирующее заболевание: современное состояние проблемы**

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным из демиелинизирующих заболеваний в настоящее время. Кроме того, внимание, которое современное практическое здравоохранение уделяет этому заболеванию, связано с целым рядом государственных программ по развитию системы диагностики и обеспечения дорогостоящими видами лечения этого заболевания, особым отношением международного сообщества к «болезни молодых» - как называют РС исследователи разных стран.

Первые систематизированные исследования, проведенные в Европе, Северной Америке и Австралии в 1950-1980 годах, позволили сформулировать основные «классические» характеристики распространения

- болеют преимущественно лица европейской расы;
- более высокая частота встречаемости РС в зонах, более удаленных от экватора, т.е. для Северного полушария — наличие градиента убывания частоты РС «Север-Юг» (сумма географического и этнического факторов);
- наличие семейного РС (5-10 % от всех случаев РС);
- у 60% больных РС начинается в возрасте от 20 до 40 лет, средний возраст клинического начала колеблется в разных популяциях от 29 до 33 лет;

- более высокая частота РС у женщин, но у мужчин выше вероятность развития неблагоприятного первично-прогредиентного течения РС, особенно в возрасте старше 40 лет;

- показатели заболеваемости и распространенности РС могут значительно варьировать на соседних территориях и даже на одной территории, но в разные временные периоды;

- доказано изменение частоты РС среди перемещенного населения (мигрантов) при смене зон проживания в виде изменения риска развития заболевания в зависимости от возраста переезда (до и после 15 лет);

- временно-пространственная концентрация больных в возрасте 15-18 лет;

- описаны «кластеры РС» — зоны резко повышенной частоты РС и «микрoэпидемии РС» - резкое увеличение заболеваемости РС на ограниченной территории в определенный временной промежуток;

- риск развития РС определяется суммой наследственных, внешних и социальных факторов.

В качестве основных причин повышения показателей распространенности РС предложены: 1) истинное увеличение заболеваемости, 2) медико-социальные факторы, такие, как увеличение средней длительности жизни больных из-за повышения возможностей патогенетического и симптоматического лечения (т.е. «выживаемости» больных), улучшение качества диагностики (увеличение числа «мягких» случаев РС, более ранняя постановка диагноза).

Эпидемиологические данные о распространении РС у детей пока неоднородны, однако по результатам ряда исследований можно отметить увеличение с 1-3 до 7-10% доли больных, когда первые симптомы РС появляются до 16 лет. Анализ течения РС у детей и подростков часто сводится к описаниям отдельных клинических случаев заболевания или малочисленных групп пациентов, и только единичные публикации содержат информацию о более чем 100 больных. Частота встречаемости РС с первыми клиническими проявлениями в возрасте старше 45 лет составляет 5-10% от всех больных РС. Совсем редко клинический дебют РС встречается в возрасте старше 60 лет — от 0,5 до 1 %.

При анализе по географическим зонам традиционно РС наиболее часто встречается в северной и центральной Европе. Особенно высоки показатели в Скандинавии и северных областях РФ. По последним данным распространенность РС в них достигла 168 случаев на 100 000 населения. Прирост числа больных происходит в первую очередь за счет женщин молодого возраста. Большинство регионов России относятся к зоне среднего риска развития РС с показателями распространенности РС от 30 до 70 случаев на 100 000 населения и заболеваемостью от 0,5 до 2,5 случаев. В районах Поволжья этот показатель колеблется от 30 до 50 (например, в Самаре – 37; Казани — 38; в Уфе — 31).

Молодой возраст заболевших, быстрота инвалидизации и дороговизна лечения определяют важность ранней диагностики РС. И если еще 10 лет назад исследователи полагали возможным постановку клинического диагноза в течение 3-5 лет после первого обращения к врачу-неврологу, то в настоящее время, по мнению экспертов Российского Общества Исследователей Рассеянного Склероза профессоров А.Н.Бойко и И.Д.Столярова, диагноз рассеянный склероз в соответствующей форме и стадии заболевания должен быть поставлен в течение 3 месяцев для определения тактики лечения больного. Таким образом определяется важность изучения методов ранней диагностики РС. Известно, что чем раньше поставлен диагноз и определена тактика лечения РС, тем больше полноценных лет жизни может прожить пациент. По многолетнему опыту многих авторов это позволит человеку, страдающему РС, пройти адекватную социализацию: быть востребованным работником, семьянином, полноценным гражданином своей страны.

### **1.2.1. Клинически изолированный синдром как вариант раннего распознавания клинически достоверного рассеянного склероза**

Развитию клинически достоверного рассеянного склероза (КДРС) предшествует первая атака, которая может быть расценена как дебют РС (при наличии полисистемного поражения нервной системы и диссеминации очагов по данным МРТ), но достаточно часто не наблюдается такой развёрнутой картины и приходится говорить о возникновении клинически изолированного синдрома (КИС) [39,70]

КИС характеризуется возникновением единственного клинического признака (события), свидетельствующего о демиелинизации (например, неврит зрительного нерва, миелопатии или стволового синдрома). Это симптомокомплекс, в котором неврологические симптомы относятся к одному участку нервной системы («клинически изолированы») с отсутствием клинических доказательств множественных очагов в пространстве или во времени. Таким образом, клинически данный признак является по своей природе моноочаговым. Пациенты с первым эпизодом, свидетельствующим о демиелинизации, с многоочаговыми проявлениями, не могут, быть классифицированы как имеющие КИС, поскольку у них отмечаются диффузные неврологические проявления. Однако такого рода пациенты являются только частью категории пациентов, переносящих первый признак, свидетельствующий о демиелинизации, и всё ещё находящихся в стадии пре-рассеянного склероза. Эти пациенты уже соответствуют критерию «диссеминация в пространстве» (наличие 2-9 очагов на МРТ по первому критерию Макдональда), который является одним из требуемых критериев для диагностики КДРС. Однако поскольку «диссеминация во времени» (появление новых и активность уже имеющихся очагов на МРТ по второму критерию Макдональда) на данной стадии ещё отсутствует, такого рода пациенты ещё не полностью соответствуют диагнозу КДРС.

Начало заболевания КИС носит обычно моносистемное начало (ретробульбарный неврит, поражение пирамидной или стволовой системы) в 70%

случаев, но в 30% началом может служить полисистемное (двух и более) поражение нервной системы. По мнению некоторых авторов, при проведении оценки скорости перехода начального проявления рассеянного склероза в КДРС, выраженность второй атаки, свидетельствующей о переходе в КДРС в результате годового наблюдения, были получены следующие результаты: только 10% подозреваемых на РС пациентов с КИС получили через 1 год КДРС при наличии моносимптоматики с неврологическим дефицитом 1,5 балла.[39,70]

Пациенты с полисистемным поражением нервной системы совершили переход в КДРС уже через 6-10 месяцев. При повторной атаке выраженность неврологического дефицита по шкале EDSS (шкала неврологического дефицита, применяемая исключительно для мониторинга верифицированного РС) приближалась к 3,5 баллам. Данное обострение, позволяющее поставить диагноз КДРС, сопровождалось диссеминацией очагов демиелинизации во времени.

Таким образом, моно- или полисистемность поражения нервной системы при первой атаке влияет на скорость перехода пре-рассеянного склероза в КДРС. Считается, что полисистемное поражение при первичной атаке предполагает вероятность прогнозирования более выраженного неврологического дефицита при повторной атаке. Исследователи полагают, что имеет смысл ожидать появления КДРС у пациентов с полисистемным началом заболевания. Таким образом, внедрение методов ранней диагностики нейродегенеративных изменений при КДРС позволит значительно раньше приступить к лечению РС и сохранить трудоспособность пациентов на более длительный срок.

### **1.3. Изменение глаза при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы**

В настоящее время к демиелинизирующим заболеваниям центральной нервной системы (ДЗЦНС) относят группу аутоиммунных заболеваний, характеризующихся дегенерацией миелиновых нервных волокон, с частичной или полной потерей проводимости нервного импульса [115]. Основным и наиболее часто встречающимся ДЗЦНС является рассеянный склероз, реже острый рассеянный энцефаломиелит (болезнь Марбурга), острый оптиконеуромиелит (болезнь Девика), концентрический склероз (болезнь Бало), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, диффузный периаксиальный лейкоэнцефалит (болезнь Шильдера) [8, 43, 48, 50, 51]. В отдельную группу выделяют клинический изолированный синдром, который относят к началу РС [39, 70].

Глаз как орган зрения претерпевает изменения согласно трем основным стадиям патогенеза развития демиелинизирующих заболеваний: воспалительной, демиелинизирующей и дегенеративной [8].

Первая стадия характеризуется первичной активацией аутореактивных лимфоцитов и миграцией их через гематоэнцефалический барьер [8,11,13]. На этом этапе признается роль срыва генетически детерминированной иммунологической толерантности, которая обеспечивается Т-супрессорами и приводит к нарушению апоптоза аутоиммунных лимфоцитов в вилочковой железе [8,11]. В этом процессе участвуют различные провоспалительные цитокины, гамма-интерферон, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-а), лимфотоксин, интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ2, ИЛ12, ИЛ15, матричные металлопротеазы (ММП-2, ММП-9) [8,10,11].

Со стороны глаза воспалительный процесс поражает зрительный нерв, что сопровождается клинической картиной оптического неврита или ретробульбарного неврита [13, 14, 20, 26, 33, 36].

До середины XX века считалось, что этиологическим фактором оптического неврита и демиелинизирующего процесса центральной нервной системы являлась локальная инфекция челюстно-лицевой области: зубов, десен, гайморовых и решетчатых пазух [80]. При этом авторы объясняли заболевание миграцией инфекционных агентов через кровеносное русло в головной мозг и глазное яблоко [80].

Постепенно, с накоплением сведений причины развития ДЗЦНС приобрели мультифакториальную природу.

К внешним факторам развития ДЗЦНС относят инфекционные заболевания, ухудшение экологической обстановки, нарушения питания, психоэмоциональные стрессы; к внутренним факторам - хроническая инфекция, хроническая интоксикация, генетическая предрасположенность, нарушения в иммунной системе и иммунных органах, особенности кровотока [8]. Так, в некоторых странах исследования показали повышенную заболеваемость, связанную с ухудшением экологической обстановки (Чехия, Канада, США, Норвегия, Италия); нарушения питания, связанное с преобладанием в рационе мяса и животных жиров [38]. Исследования в России также показали развитие рассеянного склероза в регионах, где население проживало в непосредственной близости металлургических предприятий и химической промышленности. Преобладание животных жиров и мяса в рационе, хронические тонзиллиты, длительный контакт с домашними животными – также увеличивали частоту развития РС и ОН в России [38].

Среди инфекций большое внимание уделяется таким заболеваниям как корь, краснуха, в том числе их плановой вакцинации, различным другим вирусным заболеваниям. В частности показано, что инфицирование ротавирусами, аденовирусами, вирусом простого герпеса может запускать каскад иммунопатологических реакций на антигены собственных клеток. Известно, что некоторые пептиды белков миелина совпадают с локусами чужеродных антигенов аденовирусной инфекции, ротавирусов [8,11].

Вирусная и аутоиммунная природа ДЗЦНС доказана экспериментально [151, 165, 167]. Авторы вводили мышам основной белок миелина MOG35-55 или MOG40-54 в сочетании с убитыми туберкулезными палочками Freund's adjuvant (CFA) и коклюшными токсинами, что вызывало в 80% случаях развитие аутоиммунного энцефалита подобного при РС [164]. Shindler et al. Также в опытах на мышах показали, что определенный штамм вируса гепатита мышей (MHV-A59) способен вызывать в эксперименте аллергический энцефаломиелит с поражением зрительных нервов и хронической демиелинизацией, в отличие от вируса штамма MHV-2, который вызывал острый менингит без демиелинизации [151, 167]. Также показано, что вирус Эпштейна-Барра инфекционного мононуклеоза повышает риск развития РС от 10 до 20 раз [38].

Конечным итогом воспалительных изменений является токсическое повреждение миелиновой оболочки с нарушением электролитного баланса, изменением физико-химических, иммунохимических и конформационных свойств белков миелина и повышенной уязвимостью миелина к иммуннокомпетентным клеткам [10,11,13].

Особо стоит отметить, что ОН является основным проявлением ДЗЦНС и по данным разных авторов встречается у 50-80% больных ДЗЦНС и может быть единственным симптомом заболевания в 10-87% [5, 8, 19, 26, 43, 54]. В случае рецидива ОН вероятность возникновения ДЗЦНС в течение ближайших 5-7 лет составляет 45-60% [8, 26, 39, 43].

Стоит отметить, что среди симптомов ДЗЦНС зрительные и глазодвигательные нарушения стоят на первом месте, незначительно уступая изменениям чувствительной сферы [54, 55]. Как правило, у 45%-65% больных ДЗЦНС поражения зрительных нервов протекает в субклинической форме и примерно в 35-55% случаях развивается острая клиническая картина ОН [54,55]. Так как больные не обращаются за помощью к врачу офтальмологу, то через 3-5 лет возможно появление первых симптомов двигательных нарушений.

Ряд авторов отмечают, что впервые возникший ОН может стать причиной развития рассеянного склероза у 45-75% больных через 3-20 лет [19, 43, 54].

Вероятность перехода ОН в РС определяется разными причинами, в том числе генетической предрасположенностью, в частности антигенами гистосовместимости HLA системы [33]. Так, наличие HLA B5, B7 – способствует неблагоприятному прогнозу, наличие HLA A10, B35, B40 – выполняют защитную роль [33]. Однако широкого распространения подобные анализы в качестве ранней диагностики ДЗЦНС не приобрели.

Сходство и единство ОН и ДЗЦНС определяется рядом общих биохимических анализов [13, 26]. В частности, в ликворе больных ОН повышено содержание N-метиламинкислот, формальдегидов, R-белков, что наблюдается у больных РС [13]. Повышенное содержание N-метиламинкислот и формальдегида, R-белков указывает на разрушение миелина, активность протеолитических ферментов лейциаминопептидазы [13].

Ряд авторов рассматривает первичное поражение зрительного нерва по типу ОН как раннюю и доброкачественную стадию демиелинизирующего процесса ЦНС [32, 43].

В острой стадии оптический неврит проявляется острым одно- или двухсторонним снижением остроты зрения, часто сочетающимся с болевым локальным синдромом при движениях глазных яблок. Выявляется нарушение цветового зрения, особенно часто - восприятие красного и зеленого цветов; побледнение диска зрительного нерва и его атрофия; нарушение зрачковых реакций на свет на стороне пораженного глаза и снижение содружественной реакции на свет на стороне клинически здорового глаза; зрачок Маркус Гунна (содружественная реакция на свет выражена сильнее, чем прямая); наличие относительных и абсолютных центральных и парацентральных скотом; колебания остроты зрения на фоне тепловых нагрузок и физических упражнений (феномен Утгоффа). Так, Т. Е. Шмидт 2003, отмечает, что снижению зрения при ОН предшествуют боли позади глаза (с. Ласега), усиливающиеся при движении глаз, появление фосфен-цветовых вспышек (симптом Лермитта), ощущение тумана, ухудшение зрения при приеме горячей пищи, горячей ванны, утомлении (с. Утгоффа) [54,55].

Картина глазного дна при впервые возникшем ОН зависит от: 1) локализации процесса в зрительном нерве; 2) интенсивности воспалительных изменений; 3) давности процесса [54]. При остром ОН диск зрительного нерва гиперимирован, границы стерты, отмечается его отек, иногда выраженный из-за коллатерального отека [54]. Уже в острой стадии ОН могут появляться признаки нисходящей атрофии диска зрительного нерва: побледнение височных половин диска (преимущественно страдает папилло-макулярный пучок), сужение артерий и дистрофические изменения в макулярной области [55,79]. При этом наряду с описанными симптомами может наблюдаться экссудат в области физиологической экскавации диска, по ходу вен перивазаты в виде муфт, в макуле - отек, мелкие очажки, серозная отслойка пигментного эпителия [55]. По краю диска выявляются щелевидные дефекты сетчатки, указывающие на наличие атрофии слоя нервных волокон сетчатки, причем эти изменения выявляются у 70 % больных с РС без зрительных нарушений в анамнезе [5].

Однако, как указывалось, у части больных ДЗЦНС вследствие субклинического течения ОН жалобы и офтальмоскопические изменения глазного дна могут отсутствовать и сочетаться с высокими зрительными функциями (в 60-70% случаев) [5, 20, 48]. Особенно если это касается локализации воспаления зрительного нерва ретробульбарно, то есть далее от глазного яблока, в таком случае оптический неврит может протекать скрыто в виде ретробульбарного неврита [26]. Высокие зрительные функции при демиелинизирующем процессе объясняются сохранением осевых цилиндров аксонов зрительного нерва. При этом единственным проявлением может быть побледнение диска зрительного нерва, которое является следствием не столько атрофии, сколько нарушением микроциркуляции и облитерации сети капилляров [5,20].

В редких случаях у больных ДЗЦНС встречаются увеиты, среди них чаще панuveит – 39,3 %, иридоциклиты -14,3 %, хориоидиты – 10,7 %. В целом, частота увеитов у больных РС в 10 раз чаще, чем в популяции, что указывает на возможность перекрестного реагирования активированных иммунцитов на

антигены сосудистой оболочки [9]. Описаны случаи нейроретинита, особенно у детей, с выраженной экссудацией вокруг макулы [40].

Факт снижения зрения при ДЗЦНС может быть обусловлен не только воспалением зрительного нерва, но повреждением зрительной лучистости в головном мозге, что обуславливает протекание ДЗЦНС без каких либо выраженных жалоб [48].

Учитывая, что на второй стадии патогенеза ДЗЦНС параллельно разрушению миелина, активно включается ремиелинизирующий процесс с образования нового миелина, зрительные нарушения могут быстро восстанавливаться, офтальмоскопическая картина глазного дна при этом мало меняется. Созревание нового миелина часто не заканчивается, что еще больше усугубляет аутоиммунный процесс, так как незрелый миелин наполнен антигенами и еще более уязвим для аутоиммунных клеток [33].

На стадии нейродегенерации вследствие накопления токсических продуктов воспаления происходит гибель аксонов нервного волокна, его атрофия и замещение соединительной тканью [8]. С позиции патоморфологии в зрительном нерве протекает заместительный фиброглиоз, обусловленный гибелью нервных волокон [52,54,55]. На глазном дне можно выявить побледнение височной половины диска зрительного нерва, чередование светлых и темных полосок, веерообразно исходящих от диска зрительного нерва [21]. Однако нередко офтальмоскопическая картина может быть расценена как норма [21,26].

В.В. Нероев и соавт. 2006,сравнивали группы пациентов с ОН при РС и идиопатическим ОН [19]. С высокой достоверностью для больных РС были выявлены такие изменения, как глазодвигательные расстройства, горизонтальный нистагм, симптом Сьегрена, снижение роговичной чувствительности, «щелевидные» дефекты в сетчатке, деколорация диска зрительного нерва интактного глаза после перенесенного ОН [19].

В то же время оптический неврит и формирующаяся атрофия зрительного нерва как синдром не являются специфичным для ДЗЦНС, поэтому необходимо исключать другие заболевания ЦНС, а именно: инфекционные воспаления,

объемные процессы, токсические и сосудистые нарушения головного мозга [5]. При болевом синдроме необходимо исключать миогенную офтальмопатию, вызванную аутоиммунными заболеваниями, эндокринными заболеваниями [12]. Так, наследственная атрофия Лебера, обусловленная мутацией митохондриальной ДНК, также характеризуется развитием одностороннего ОН, однако, кроме того, на глазном дне выявляют телеангиоэктатическую микроангиопатию, перипапиллярное набухание слоя нервных волокон [54]. ОН часто в 30-70% случаев встречается при системной красной волчанке. Нередко вовлекаются неврологические расстройства схожие с РС. При этом, также как при ДЗЦНС, при системной красной волчанке болеют, как правило, женщины от 20 до 40 лет [54].

Анатомическое взаимоотношение между костным каналом зрительного нерва и придаточными пазухами создает условия для развития ОН при патологических процессах в пазухах носа [3, 48]. Синуситы занимают второе место среди причин развития ОН [3]. По данным А.М. Ашурова и Х.М. Камилова (2004), оптические невриты развиваются у 2,8% больных с различными видами синуситов [2]. Наиболее вероятно развитие ОН при сфеноидитах, этмоидитах, гемисинуситах, пансинуситах [2]. Описаны случаи развития риногенного ОН при мукоцеле сфеноидального синуса, который также эффективно поддается лечению стероидами [2]. Как правило, двусторонний ОН возникает при токсических и медикаментозных отравлениях [2, 21, 22, 45]. Несмотря на выздоровление, нередко течение токсического ОН приобретает рецидивирующий характер, что напоминает картину при ДЗЦНС [45]. Описано возникновение ОН при цитомегаловирусной инфекции, нейросифилисе, токсоплазмозе, ветряной оспе, инфекционном мононуклеозе, противовирусной вакцинации [2]. ОН также является следствием заболеваний сосудистого характера [52,54,54].

Таким образом, изменение органа зрения является одним из наиболее ранних признаков ДЗЦНС. Клиническим проявлением ДЗЦНС на ранней стадии является развитие острого оптического неврита или субклинического воспаления зрительного нерва без особых офтальмоскопических изменений на глазном дне. Существенную роль занимают глазодвигательные нарушения. В стадии

демиелинизации и нейродегенерации на глазном дне могут быть видны признаки частичной атрофии диска зрительного нерва и щелевидные дефекты сетчатки вокруг диска зрительного нерва. Таким образом, ранняя диагностика ДЗЦНС требует применение дополнительных инструментальных методов и высокоточной нейровизуализации.

#### **1.4. Методы диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы**

Ранняя диагностика ДЗЦНС особенно актуальна, так как заболевание возникает преимущественно в молодом возрасте и приводит к развитию частичной или полной потери трудоспособности, снижению качества жизни, инвалидности [7,11,29]. Инвалидность среди больных РС достигает в среднем 78% и более по разным регионам России [17].

За последнее время значительно расширяются рамки возрастных критериев диагностики ДЗЦНС [37]. Все чаще РС выявляется у детей раннего возраста, у подростков [9]. Так же трудность дифференциальной диагностики связана с появлением у пациентов старше 50 лет сосудистых нарушений, васкулитов, дегенеративных заболеваний [37].

Медико-социальная значимость ранней диагностики нейродегенеративных изменений при ДЗЦНС заключается прежде всего в снижении инвалидности пациентов вследствие двигательных нарушений [46].

В основе диагностики нейродегенеративных изменений при ДЗЦНС лежит магнитно-резонансная томография (МРТ) головного или спинного мозга [13,29,40,41,48,95,121]. Общим для заболеваний является выявление на МРТ множественных (более трех) воспалительных фокусов в белом веществе головного мозга круглой или овальной формы, различных размеров (от 3 мм до 3 см), расположенных в любых зонах мозга (критерии Макдоналда) [31, 87].

Клинически изолированный синдром (КИС) – устанавливается при наличии менее чем трех воспалительных очагов в головном мозге. Данных пациентов

относят к группе повышенного риска развития демиелинизирующих заболеваний ЦНС [39, 61, 66, 68, 70].

При магнитно-резонансной томографии оценивают: наличие очагов, определенные этапы в эволюции очагов, характерное топографическое распределение очагов. Как правило, при МРТ головного мозга при РС наблюдается наличие очагов гиперинтенсивного сигнала в T2 режиме или в режиме подавления сигнала от свободной жидкости (FLAIR); наличие очагов гипоинтенсивного сигнала в T1 режиме [31,33]. Локализация очагов обычно наблюдается в перивентрикулярных областях; в мозолистом теле; в белом веществе других отделов полушарий, в том числе субкортикально, инфратенториально - мост и мозжечок; размеры очагов широко варьируют, наиболее часто от 2-3 мм до 1-2 см, реже – крупные, в том числе сливные очаги, более 5 см; форма очагов чаще овальная; в перивентрикулярной зоне овальные очаги вытянуты в радиальном направлении от желудочков к коре (перивентрикулярно) (пальцы Даусона); контуры очагов чаще четкие; признаки объемного воздействия наблюдаются более редко, при этом их слабая выраженность не соответствует общему объему поражения; накопление контрастного вещества в светлых очагах в течение 2-4 недель от начала развития неврологической симптоматики, отсутствие контрастирования старых очагов [31,33,123].

Изменения на МРТ спинного мозга характеризуются очагами гиперинтенсивного сигнала в режиме T2; локализация в шейно-грудном отделе преимущественно дорзолатерально; размеры по длиннику чаще в пределах 1-2 сегментов или менее; по поперечнику – частичное поражение; чаще множественные очаги; редко – признаки объемного воздействия; в T1 режиме обычно очаги не визуализируются [8, 49, 123].

На основе МРТ головного мозга и симптоматики неврологического дефицита предложены диагностические критерии Макдональда для РС, которые по настоящее время используются для диагностики демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе [9].

Несмотря на все свои достоинства, традиционная МРТ не в состоянии полностью объяснить механизм развития клинических проявлений РС. Диссоциация, возникающая между клинической картиной заболевания и данными МРТ, получила название «клинико – МРТ парадокс». Данные исследований, которые были проведены, сопоставлялись с отдельными клиническими проявлениями РС по шкале функциональных систем и шкале инвалидизации по Куртцке (EDSS), а также с данными МРТ, и в целом, говорят об отсутствии значимых корреляций. Имеющий место клинико-радиологический парадокс, вероятно, можно объяснить тем, что этот метод не позволяет выявить тонкие изменения в так называемом нормально представленном белом веществе и патологические изменения серого вещества.

Согласно критериям Макдональда, диагноз «рассеянный склероз» может формулироваться как «достоверный рассеянный склероз» и как «не рассеянный склероз». Если пациент до конца не обследован, то диагноз можно сформулировать как «вероятный рассеянный склероз», до момента получения данных параклинических методов обследования.

В типичных случаях РС для постановки диагноза «рассеянный склероз» у пациента с двумя и более очагами подтверждение МРТ, согласно критериям Макдональда не требуется, тем не менее существует мнение, что при первичной постановке диагноза «рассеянный склероз» МРТ головного или спинного мозга должно проводиться во всех случаях, по крайней мере в рамках дифференциальной диагностики или при определении активности очагов демиелинизации.

Если при проведении МРТ не получены положительные данные, свидетельствующие о демиелинизации, полностью исключить диагноз РС возможно только после подробного дополнительного наблюдения и обследования в динамике.

Так в классификации наибольшее значение придаётся клиническим проявлениям РС, в период активности, т.е. атакам или как их иначе называют рецидивам.

При наличии 2 и более атак для постановки диагноза РС достаточно обнаружение 2 и более объективных очагов поражения ЦНС, при наличии только одного объективного очага требуется использование МРТ диагностики, выявляющей «диссеминацию» в месте – т.е. обнаружения множественного поражения головного мозга, причём соответственно часть из этих очагов будет являться «немыми», т.е. не проявляющимися клинически. Другой вариант установки диагноза РС при 1 очаге и 2 атаках – положительный анализ ликвора на олигоклональные Ig G и 2 или более МРТ – очага, типичных для РС, или последующий клинический рецидив новой локализации.

При наличии у пациента только 1 обострения и 2 объективно обнаруженных очагов требуется диссеминация во времени на МРТ или вторая клиническая атака.

При клинически изолированном поражении и одном клинически обнаруженном очаге для постановки диагноза РС необходима диссеминация в «месте» на МРТ или положительных анализов ликвора и 2 или более МРТ – очага соответствующие РС, в сочетании диссеминацией «во времени» на МРТ или вторая клиническая атака.

В случаях отсутствия атак при первичном прогрессировании для постановки диагноза необходим положительный анализ ликвора, диссеминация в месте на МРТ, признаки 9 или более T2 очагов в головном мозге или 2 и более очагов в спинном мозге или 4-8 очагов в головном и один в спинном мозге или положительный результат зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) при наличии 4-8 МРТ очагов или положительный результат ЗВП при наличии до 4 очагов в головном и одного в спинном мозге. Также необходимо наличие диссеминации «во времени» или неуклонное прогрессирование в течение года.

Данная классификация рекомендуется учеными для определения тактики ведения больных на начальных стадиях заболевания – при возникновении состояний обозначаемых, как клинически изолированный синдром, а также все случаи монофазного течения заболевания.

Доказанная чувствительность при РС критериев Макдональда позволяет их использовать в общеклинической практике.

В то же время, по данным многих авторов МРТ является ведущим (но не строго специфичным) методом подтверждения демиелинизирующего процесса [20, 33, 34]. Так, при дебюте РС чувствительность МРТ головного мозга в визуализации очагов составляет 85 %; специфичность – 57 %; положительная прогностическая значимость нормальной МРТ головного мозга составляет 97 %.

МРТ у больных с РС традиционно проводится в T1 и T2 режимах, которые позволяют усилить контрастность изображения. Очаги демиелинизации за счет увеличенного содержания воды имеют сигнал пониженной интенсивности на T1 и T2-взвешенных изображениях. На T2 взвешенных изображениях они видны особенно четко, и лишь 20% очагов, выявленных в T2, удастся обнаружить на T1 взвешенном изображении. В связи с этим, с диагностической целью при РС чаще используется T2-режим МРТ.

Типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге – это перивентрикулярные зоны, чаще в углу между хвостатым и мозолистым телом, в зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, в белом веществе семиовального центра, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке. И только в 5-10% случаев очаги находятся на границе серого и белого вещества или в сером веществе. Размер очагов демиелинизации при РС от 0,2 см. до 2 см., они имеют преимущественно овальную или округлую формы. Общее количество очагов у пациентов широко варьируется.

Около 10-20% гиперинтенсивных очагов, выявленных в T2- режиме, видны на T1- взвешенных изображениях как зоны с низким сигналом интенсивности. В острой фазе заболевания эти очаги могут быть обусловлены воспалительным отеком при наличии или отсутствии деструктивных изменений. Они могут исчезать в ремиссии. Хронические гипоинтенсивные очаги под названием “black holes”- черные дыры, отражают тяжелые, необратимые деструктивные изменения. При гистологическом исследовании было выявлено, что в гипоинтенсивных очагах наблюдаются два основных патологических процесса: аксональная редукция и экстрацеллюлярный отек, приводящий к значительному расширению экстрацеллюлярного пространства. На аутопсии такие очаги соответствуют

аксональной гибели или деструкции матрикса. Вышеуказанные данные позволяют высказать предположение, что наличие «черных дыр» может являться маркером тяжести тканевой деструкции при РС.

Существенно повысилась информативность МРТ после внедрения в практику контрастных веществ. Введение препаратов на основе гадолиния (магневист, омнискон) способствует выявлению мелких очагов, не визуализирующихся при бесконтрастной МРТ. Кроме того, накопление контраста позволяет определить стадии патологического процесса, начиная с повреждения гематоэнцефалического барьера, и степень его активности, что помогает проводить дифференциальную диагностику между очагами активного воспаления, очагами в стадии затухающего обострения и хроническими неактивными очагами.

Благодаря МРТ стало возможным увидеть не только очаги демиелинизации, но и оценить такие изменения головного мозга, характерные для РС, как атрофия мозговой паренхимы, которая, возможно, является результатом гибели миелинов и аксонов. Она встречается довольно часто и макроскопически проявляется в виде увеличения объема желудочков головного мозга, субарахноидальных пространств и атрофии мозолистого тела. Длительное время атрофия может являться единственным проявлением РС. Существует предположение, что если атрофия проявляется уже в первый год заболевания, то наиболее вероятным является злокачественное течение патологического процесса. Если же атрофия выявляется через 5 лет, то это говорит в пользу доброкачественного течения. Чаще всего отмечается атрофия мозолистого тела, особенно передних его отделов, что встречается у 40% больных РС. Некоторые авторы считают, что атрофия мозга является одним из маркеров тяжести заболевания. Кроме того, были выявлены значительные корреляции между EDSS и степенью атрофии головного, спинного мозг и мозжечка. Результатом этих исследований стало предположение о том, что чем выше степень инвалидизации по шкале EDSS, тем более выражена степень атрофии мозга.

Чувствительность МРТ спинного мозга составляет 90 %, специфичность – 98 % [20]. При этом нормальная картина МРТ головного мозга при наличии

изменений в спинном мозге встречается в 55 %. Диффузные изменения спинного мозга встречаются в 43,8 %, очаговые – в 31,2 %, диффузные в сочетании с очаговыми - в 25 % случаев [31,33].

Риск развития РС у больных с изолированным неврологическим синдромом или КИС и наличием более 2-х очагов на магнитно-резонансной томографии возрастает с длительностью наблюдения: 17 % - в первые 6 месяцев, 23 % - через 12 месяцев, 32 % - через 18 месяцев, 38 % - через 24 месяцев [10,31].

МРТ-диагностика также может выявить склеротические бляшки в зрительном нерве [10,48]. При проведении исследования с контрастным усилением, как правило, выявляется диффузное утолщение зрительного нерва с накоплением в нем контраста [48]. Так, по данным МРТ, очаги демиелинизации в головном и спинном мозге отмечаются у 23-75% пациентов с ОН [48]. При этом выявляются от 2 до 30 очагов поражения размерами от 2 до 20 мм, что соответствует картине РС. При одновременном проведении МРТ и вызванных потенциалов больным с изолированным ОН у 79% больных обнаруживались патологические изменения, указывающие на выявляемые субклинические очаги поражения ЦНС [48].

Существенным недостатком МРТ является проведение исследования на поздней стадии заболевания при наличии клинической картины парезов и параличей. Нередко требуется многократное проведение МРТ для уточнения диагноза и динамического наблюдения за пациентом, что является экономически затратным.

Для повышения достоверности МРТ диагностики проводят контрастирование с помощью парамагнетиков – в основном, это препараты содержащие гадолиний. Перспективны разработки новых парамагнетиков, которые накапливаются в очагах Т-клеточной и макрофагальной инфильтрации (гадофлюорин) [48, 49]. Для повышения чувствительности МРТ разработаны методы количественной оценки изображения [49]. Так, коэффициент передачи намагниченности (МТР) отражает состояние непораженной ткани; диффузно взвешенное изображение (ДВИ) основанное на микроскопическом движении молекул воды, позволяет выявить очаги в нервной ткани за 2-3 недели до появления очагов перифокального

воспаления в отличие от обычной МРТ [114, 116]. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) – позволяет определять изменение содержания некоторых метаболитов ЦНС, в частности снижение N-ацетиласпартата (НАА), указывающего на аксональную и нейрональную гибель, повышение уровня холина и лактата [48,49].

Метод функциональной МРТ, позволяет выявлять изменения на более ранней стадии демиелинизирующего процесса, когда нарушение функционирования нервных клеток выявляется при выполнении задания пациентом по определенному шаблону [49, 106, 132].

Таким образом, роль МРТ в изучении картины РС трудно переоценить. Получение пространственного анатомического разрешения в трех взаимно перпендикулярных проекциях, высокая четкость и разрешающая способность изображения делают МРТ методом выбора в диагностике РС. Разнообразие клинических вариантов течения заболевания, сложность определения динамики процесса, ограничение возможности клинических тестов в определении локализации и активности очагов демиелинизации, низкий процент их выявляемости параклиническими методами обуславливают актуальность широкого применения МРТ.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – метод основанный на сверхтонкоживущих изотопах (углерода, кислорода, азота и др.). Применение в качестве радиотрейсера синтезированный дериват красителя конго-красного позволяет выявлять с помощью ПЭТ очаги демиелинизации в головном мозге. ПЭТ активно используется при выполнении заданий пациентами для выявления ранних изменений нарушения функционирования ЦНС [49].

Увеличение площади активности регионов мозга на-МРТ при выполнении зрительных и моторных заданий отмечено у пациентов с КИС и ранним РС [49]. Снижение активности первичной зрительной коры и повышение активности вторичных зрительных зон выявлено у пациентов, перенесших оптический неврит [134, 150,151]. ПЭТ позволяет выявлять реорганизацию коры головного мозга вследствие нейродегенеративных изменений [49]. В итоге на ранней стадии

метаболические нарушения, выявленные у больных РС, показали компенсаторное повышение активности ряда областей головного мозга [49]. При тяжелых формах РС нарастающая атрофия белого и серого вещества, подкорковых ядер, таламуса приводит к значительному срыву компенсаторных возможностей и депрессии метаболизма.

Недостатком ПЭТ является относительно высокая стоимость процедуры, а также необходимость применения радиоактивных веществ [48].

Одной из последних разработок, позволяющих наблюдать непосредственно структуру нервных волокон миелиновой оболочки и аксона является метод CARS microscopy (Coherent anti-Stokes Raman scattering - томограф антистоксового комбинированного рассеивания), аксиальное и боковое разрешение которого составляет в среднем 0,75 и 0,23 мкм. Метод основан на взаимодействии трех лазерных полей в изучаемой среде и создания нового поля с антистоксовой частотой. Метод позволяет измерять резонансные колебания молекул и рассматривать ультраструктуру нервных волокон *in vivo* с достоверным подтверждением потери миелина [69, 116].

Функциональные методы диагностики нейродегенеративных изменений при ДЦНС выявляющие изменения на более ранней стадии болезни могут быть использованы в качестве дополнительных методов [35].

Вызванные потенциалы являются методом регистрации биоэлектрической активности мозга в ответ на определенную стимуляцию. Выделяют соматосенсорные, зрительные и акустические стволовые вызванные потенциалы [33,152]. Кривые вызванных потенциалов позволяют выявить субклиническое замедление проведения импульса, которое указывает на поражение данной проводящей системы и подтверждает распространенность демиелинизирующего процесса. При исследовании зрительных вызванных потенциалов используется метод реверсивного шахматного паттерна. Чувствительность соматосенсорных вызванных потенциалов при наличии у больных нарушений чувствительности составляет 75 %, без них – 42 %. При нормальной картине МРТ изменение соматосенсорных потенциалов наблюдалось у 22% пациентов [160].

Чувствительность акустических стволовых вызванных потенциалов при полисимптомном дебюте без стволовых нарушений составляет 38 %, со стволовыми нарушениями – 50-67 %. Метод акустических стволовых вызванных потенциалов более чувствителен для оценки очагов в мосту, чем магнитно-резонансная томография головного мозга [33]. Чувствительность зрительных вызванных потенциалов составляет у больных со зрительными нарушениями (оптическим невритом) – 70-95 %; у больных с полисимптомным дебютом без зрительных нарушений – 44-46 %; у больных с моносимптомной, спинальной симптоматикой – 7-28 % [33,37, 38]. Наиболее информативна комбинация всех видов вызванных потенциалов. При исследовании всех трех модальностей изменения вызванных потенциалов регистрируются в 95 % случаев достоверного рассеянного склероза и в 60 % случаев при возможном рассеянном склерозе [37].

При спинальных формах рассеянного склероза проведение вызванных потенциалов позволяет выявить дополнительные очаги у 35 % больных.

Изменения зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в 60% случаях могут указывать на патологические изменения ЦНС [38]. По данным литературы нарушения ЗВП у лиц с установленным диагнозом РС без признаков ОН выявляются у 57%-87% больных [32, 127]. При наличии ОН эти цифры приближаются к 100% [32].

ЗВП изменяются в 78% случаев у больных РС [42]. Блок проводимости возникает при воспалении зрительного нерва, как правило, в течение 2-3 месяцев [42]. Среди ЗВП определяют величину амплитуды и латентной период P50, P100, N75 [19, 181]. Амплитуда потенциала P100 оценивает степень повреждения аксона, латентный период потенциала P100 оценивает степень демиелинизации [19, 181]. Амплитуда и латентность ЗВП восстанавливаются после атаки ОН в течение 2-3 месяцев после атаки ОН у 40-65% больных полностью [19]. В результате субклиническое течение ОН у больных РС выявлялось у 75-81% больных, при этом с помощью ОКТ признаки неврита зрительного нерва можно было выявить только у 20-60% [89, 127]. Однако, по мнению ряда исследователей, ЗВП имеет низкую специфичность, так как изменения

наблюдаются при других заболеваниях зрительного нерва, в том числе при глаукоме, заболеваниях сетчатки [50, 130]. Также важно, что, несмотря на изменения амплитуды и латентного периода ЗВП (N75, P100), у больных РС не подтверждена достоверная связь изменения ЗВП с нейродегенерацией в ЦНС [135, 142, 177]. В то время как метод электроретинограммы имел более достоверную корреляцию [135, 142, 177]. Причиной, по-видимому, является высокая чувствительность ЗВП к воспалительным изменениям в зрительном нерве вследствие изменения потенциалов при самых различных причинах оптического неврита и атрофии зрительного нерва.

Среди функциональных методов, оценивающих нарушение проводимости нервного импульса стоит отметить определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) [23, 35,41]. По литературным данным, средние значения КЧСМ здоровых лиц составляют в среднем  $37 \pm 0,5$  Гц и  $40 \pm 0,4$  Гц, для больных РС  $29 \pm 0,8$  Гц и  $31 \pm 0,7$  Гц [23]. В то же время сами авторы отмечают, что КЧСМ может изменяться при глаукоме, катаракте, атрофии зрительного нерва. Таким образом, КЧСМ является субъективным методом оценки, зависящим в определенной степени от пациента, и напрямую зависящего от степени снижения зрения, что не позволяет использовать этот метод в качестве специфической диагностики демиелинизирующего процесса ЦНС.

Для ранней диагностики РС широко применяются методы периметрии, которые выявляют различные изменения: сужение полей зрения, скотомы центральные, парацентральные, расширение слепого пятна [17, 36, 114]. Метод цветовой кампиметрии, основанный на исследовании световой и цветовой чувствительности по времени зрительно-моторной реакции и порогу яркостной чувствительности к стимулам различного спектра, позволяет уточнить локализацию поражения в зрительном нерве [41]. Ряд авторов к ранним проявлениям демиелинизации относят уменьшение чувствительности к синему и желтому цветам [114, 174]. По данным других авторов чувствительность снижается к зеленому и красному цветам [36]. Сужение полей зрения на цвета может наблюдаться в 63% случаев, чаще в 90% случаев, поля зрения оставались в

норме, при сохранении высокой остроты зрения до 0,8-1,0 [19]. Однако методы статической и кинетической периметрии неспецифичны и являются дополнительными методами исследования [31].

Определение пространственной контрастной чувствительности может стать более специфичным в случае ранних нейродегенеративных изменений при ДЗЦНС [36, 54]. При высокой остроте зрения изменение пространственной контрастной чувствительности наблюдается у 67-75% больных [36]. В случае поражения коры зрительного анализатора при ДЗЦНС часто выявляется нарушение стереопсиса [36].

В то же время Покровская В.И. (1988) отмечала, что функциональные методы диагностики, включающие периметрию, вызванные потенциалы, не являются строго специфичными для демиелинизирующего процесса и могут быть использованы только в качестве дополнительным методов [35].

Методы иммунологической диагностики крови и спинномозговой жидкости позволяют выявить некоторые изменения, характерные для РС при отсутствии характерных изменений при магнитно-резонансной томографии и исследовании вызванных потенциалов [29]. Так, повышение уровня гамма-глобулинов в спинномозговой жидкости наблюдается у 75% больных РС [38]. Выявление олигоклональных IgG уже на ранней стадии заболевания наблюдается у 85-90% больных [38]. Однако при КИС, содержание Ig G не превышало 57,1% больных [132]. Ряд авторов также указывают, что выявление олигоклональных иммуноглобулинов не является строгоспецифичным тестом, характерным для демиелинизирующих заболеваний. Подобные изменения могут наблюдаться также при различных воспалениях мозга, ВИЧ инфекции [38]. По данным Oreja-Guevara C, et al. (2012) в случае пациентов с ранним началом демиелинизации - КИС чувствительность теста Ig G не превышает 33,33%, специфичность 66,67% [70].

В спинномозговой жидкости больных с ОН выявляется повышенное содержание N-метиламинокислот и формальдегида – продуктов распада миелина, а также повышенная активность лейцинаминопептидазы [10]. Наличие продуктов

распада миелина указывает на активность антител в отношении миелина и представляет собой начальную форму демиелинизирующего процесса ЦНС без неврологических проявлений [10].

У больных с двусторонним ОН с рецидивирующим течением были выявлены признаки активности демиелинизирующего процесса, характерные для РС, - повышение содержания в биологических жидкостях лейцинаминопептидазы (фермента миелина), R-белков, а также показателей нарушения синтеза миелина в олигодендроглиоците, характеризующиеся изменениями в холинотриптофановом цикле в виде увеличения концентрации N-метиламиноокислот и формальдегида [10].

При рассеянном склерозе состав спинномозговой жидкости не отличается от нормы, что позволяет исключить сходные инфекционные, воспалительные и компрессионные заболевания, при которых отмечается изменение клеточного и белкового состава, уровня глюкозы и хлоридов в спинномозговой жидкости.

Однако, ряд авторов отмечают что иммунологические изменения спинномозговой жидкости (наличие олигоклональных групп, повышение индекса IgG) не являются строго специфичными и не исключают наличие других заболеваний [11, 38].

Менее значимы иммунологические тесты периферической крови. Как правило, иммунологические маркеры используют для определения характера течения демиелинизирующего процесса [38]. К ним относят цитофлюорометрический метод определения субпопуляции Т и В-лимфоцитов; метод оценки пролиферации лимфоцитов: спонтанной и под действием Т- и В-клеточных митогенов; метод определения супрессорных лимфоцитов: спонтанной и Кон-А индуцированной; метод определения чувствительности иммунокомпетентных клеток к нейроспецифическим антигенам – белку S-100, антигену нейрональных мембран, основному белку миелина, галактоцереброзам и др. [38].

Перспективным новым методом диагностики демиелинизирующего процесса в ЦНС является спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна, позволяющая наиболее точно и объективно оценивать степень

нейродегенерации на основе истончения слоев сетчатки [95,162]. О чем речь пойдет в следующем подразделе.

### **1.5. Особенности оптической когерентной томографии сетчатки у больных демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы**

В основе изменений ЦНС при РС лежит первичная демиелинизация нервных волокон и аксональная дегенерация, что, как правило, неминуемо отражается на изменении морфологии сетчатки глаза. В отличие от других методов диагностики ОКТ позволяет наиболее точно и прижизненно оценить дегенеративные изменения нервных волокон сетчатки и ее слоев у больных ДЗЦНС [24, 49].

Было показано, что диагностика истончения слоев сетчатки с помощью ОКТ обладает хорошей и очень хорошей прогностической значимостью с точки зрения ROC-анализа чувствительности и специфичности (AUC=77,62%-91,64%) [14].

В среднем толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), по данным спектрального ОКТ (Cirrus HD), колеблется от 92,5 до 153 мкм ( $111,11 \pm 11,42$  мкм [73, 99, 108, 139]. При этом ошибка достигает 4,54-5,57%, в среднем  $\pm 5$  мкм [73]. В зависимости от площади и места проведения скана значительно меняется толщина СНВС. В частности показано, что СНВС имеет наибольшую толщину непосредственно по краю диска зрительного нерва и по мере удаления от него толщина СНВС уменьшается [137]. Незначительное смещение луча сканирования от края диска зрительного нерва может дать расхождение данных [173].

Технические особенности ОКТ, связанные со скоростью сканирования, позволяют получать различные значения толщины СНВС. Чем больше охват скана площади и аксиальное разрешение, тем существенно увеличивается толщина СНВС [174].

Различия в сегментах, как правило, отличаются достоверно между носовыми и височными сегментами [73,99,108]. Вариант спектрального ОКТ (Cirrus HD) с аксиальным разрешением 5 мкм (27,000 сканов) у 132 здоровых добровольцев

определил средние значения в верхнем сегменте  $119,54 \pm 17,32$  мкм; в нижнем сегменте  $125,36 \pm 16,63$  мкм; в носовом сегменте  $74,44 \pm 19,83$  мкм; в височном сегменте  $70,99 \pm 13,62$  мкм [134]. При более высоком аксиальном разрешении значительно увеличивается гистологическая информативность сканов сетчатки, однако стоимость прибора значительно повышается [88, 140, 179]. При этом, в норме, независимо от метода сканирования, сохраняется асимметрия между сегментами: между верхними и нижними сегментами 4-9 мкм; между носовыми и височными сегментами в среднем 5-7 мкм [139].

Толщина слоев сетчатки, определяемая с помощью ОКТ также зависит от возраста, длины оси глаза, пола [73]. Согласно Patel N.V. et al. (2012), СНВС уменьшается в среднем на 0,52 мкм при увеличении силы миопии на 1 Дптр [134]. С возрастом каждые 10 лет СНВС в среднем истончается на 2,1 мкм; в верхнем сегменте на 3,4 мкм; в нижнем сегменте на 2,9 мкм; в височном сегменте на 1,1 мкм; в носовом сегменте на 1,0 мкм [58, 89, 175].

При ДЗЦНС в среднем истончение СНВС колебалось от 64,4 до 102,3 мкм (в среднем  $82,73 \pm 10,73$  мкм) [75, 65, 67, 159]. В то же время у пациентов с КИС не было выявлено достоверных отличий среднего значения СНВС от контроля ( $98,98 \pm 10,26$  мкм по сравнению с  $98,71 \pm 9,08$  мкм) [128]. При оптикомиелите Девица СНВС тоньше, чем при РС в среднем достигая 56,7-65,44 мкм по сравнению с ремиттирующей формой РС 83,85-88,3 мкм [125, 126, 158].

Истончение СНВС выявляется у больных ДЗЦНС как с эпизодами ОН так и без ОН [25, 65]. Истончение СНВС и ганглионарного слоя более выражено у пациентов с эпизодами ОН в анамнезе [25, 163]. В то же время ряд других авторов указывают на отсутствие достоверного влияния оптический неврита на степень истончения СНВС [99, 65, 106, 159]. У пациентов с КИС без эпизода оптического неврита в анамнезе ОКТ выявляла снижение толщины общего значения СНВС [70, 101], при этом истончение отмечалось за счет височных сегментов [101].

Важно отметить, что в случае острого ОН доля больных РС с истончением СНВС резко уменьшается (в среднем до 36%) [185]. СНВС в большинстве случаев становится нормальным и даже повышенным, что связано с явлениями отека

диска зрительного нерва [82, 98]. При этом степень утолщения СНВС зависит от локализации воспалительного фокуса в интраорбитальной части зрительного нерва [70]. По данным Oreja-Guevara C, et al. (2012) при переднем ОН среднее значение СНВС достигало  $143 \pm 13,6$  мкм, при ретробульбарном ОН  $101,6 \pm 10,72$  мкм, при отсутствии неврита  $96,93 \pm 10,54$  мкм [70]. При этом через 3-6 месяцев в пораженном глазу после ОН отмечалось истончение СНВС до 75 мкм [76,109].

В стадии ремиссии ОН истончение СНВС у пациентов РС в среднем составило 46% [135, 176], что сравнительно больше, чем у пациентов без ОН в анамнезе, у которых истончение СНВС составило 27% [15].

В 36% случаев выявлялись изменения на ОКТ у больных РС без нарушений зрительных функций, в частности при нормальной остроте зрения. [144].

Ряд исследователей отмечают, что при РС изменяются морфометрические параметры диска зрительного нерва, в частности среднее значение радиуса диска и радиуса диска по вертикали (CDR) достоверно больше при РС чем в контроле, в то время как нейроретинальный ободок (neuro-retinal rim area) меньше, чем в контроле [156]. G. Savini и соавт. (2006), основываясь на результатах ОКТ, высказали мнение о том, что в глазах с крупными ДЗН увеличено число нервных волокон [82]. Авторы обнаружили положительную зависимость между площадью ДЗН и средними показателями толщины СНВС в верхнем, нижнем и носовом квадранте [156]. Однако, J. Hougaard и соавт. (2008) не обнаружили у здоровых людей корреляции между толщиной СНВС и площадью ДЗН, рассчитанной при стереофотосъемке с коррекцией оптического увеличения и учетом показателей аксиальной длины глаз [91].

Сетчатка макулярной и парамакулярной области также претерпевают изменения при демиелинизирующем процессе ЦНС. По мнению некоторых авторов при РС толщина макулы составляет  $241,8 \pm 20,6$  мкм, что достоверно меньше, чем в контроле  $252,0 \pm 16,4$  мкм [100]. У больных РС в анамнезе с ОН толщина макулы уменьшалась до  $226,8 \pm 14,0$  мкм [100]. По данным Burkholder В.М., (2009) объем макулы уменьшается на 34% у больных РС, при этом

истончение макулярного объема сетчатки напрямую зависит от степени истончения СНВС [113].

Однако толщина и объем макулярной области является обобщенной характеристикой, наиболее важно выявить изменения слоев сетчатки при демиелинизации ЦНС.

Большинство авторов указывают, что у больных РС отмечено истончение ганглионарного слоя, внутреннего ядерного слоя, внутреннего плексиформного слоя в макулярной области [26, 79, 80, 110, 155, 170, 176]. При этом у больных РС выявлена положительная корреляция между истончением слоев сетчатки и объемом головного мозга на МРТ диагностике [86, 154, 182]. Истончение ганглионарного слоя и внутреннего ядерного слоя сетчатки, как правило, рассматривают как единый так называемый комплекс GCIP, истончение которого коррелирует с остротой зрения и контрастной чувствительностью [176]. Толщина комплекса GCIP зависит от активности демиелинизирующего процесса и коррелирует с расширенной шкалой степени оценки инвалидности (EDSS) [176]. Кроме того комплекс GCIP является более чувствительным маркером нейродегенерации при демиелинизирующем процессе ЦНС по сравнению с СНВС [170]. Так, по данным Saidha S et al., (2011) при прогрессирующей форме РС средняя толщина GCIP составила 66,4 мкм, при ремитирующей форме 71,6 мкм, что достоверно отличается, как между двумя формами, так и по сравнению с контролем 81,8 мкм [77].

Отмечено, что утолщение GCIP, в частности внутреннего ядерного слоя сетчатки, может наблюдаться при активации демиелинизирующего процесса в ЦНС у 6% больных РС [155]. По данным D.D. Fernandes, (2013) наблюдается утолщение внутреннего ядерного слоя сетчатки при нейрооптикомиелите, что может лечь в основу различия между нейрооптикомиелитом и РС [95].

Толщина GCIP, ганглионарного слоя сетчатки является перспективной методикой оценки эффективности лечения пациентов демиелинизирующими заболеваниями в частности с РС [98, 170].

В то же время нельзя забывать, что истончение ганглионарного комплекса макулярной области сетчатки наблюдается при таких заболеваниях как сахарный диабет 1 и 2 типа [74, 75]. Однако специфических сегментарных истончений сетчатки при сахарном диабете не выявлено. Согласно Araszkiewicz A., et al. (2012) при диабете 1 типа общее истончение СНВС сетчатки наблюдалось за счет верхнего и носового сегмента, выявлено истончения ганглионарного комплекса верхнего и нижнего сегмента парамакулярной области [115]. Необходимо отметить, что истончение сетчатки слоя нервных волокон также отмечается на ОКТ при болезни Альцгеймера до  $87,7 \pm 23,8$  по сравнению с контролем  $113,2 \pm 6,8$  мкм [89, 102, 180]. В начале болезни может истончаться верхний сегмент СНВС [89], однако в дальнейшем отмечается истончение во всех сегментах перипапиллярной зоны сетчатки, в среднем на 14-29 мкм [102]. При болезни Паркинсона истончение также можно наблюдать, как правило, во всех сегментах в среднем снижение достигает  $88,8 \pm 11,3$  мкм [89]. При этом есть данные, что истончение СНВС только за счет верхнего или нижнего сегмента [109]. Выраженное истончение СНВС наблюдается при наследственных демиелинизирующих заболеваниях ЦНС в частности атаксии Фридриха до  $76,0 \pm 12,0$  мкм [89]. Истончение височных и в меньшей степени нижних и носовых сегментов СНВС отмечается при хиазмальной компрессии [125], ишемической нейрооптикопатии [109].

Степень истончения СНВС зависит от стадии и активности демиелинизирующего процесса ЦНС [103, 130]. Так при первично и вторично прогрессирующих формах РС СНВС тоньше, чем при ремитирующей форме РС [130].

Важно, что высокая чувствительность и специфичность метода ОКТ способна выявлять «немые очаги» в ЦНС, не сопровождающиеся неврологической симптоматикой [19]. Особенностью ОКТ является возможность количественной оценки степени истончения нервных волокон, указывающая на тяжесть демиелинизирующего процесса [19]. Преимуществом ОКТ по сравнению с другими методами является его объективность. Пациент активно не участвует в

обследовании, что исключает влияния субъективной оценки на полученные результаты.

Перспективность внедрения метода ОКТ заключается не только в его экономичности, по сравнению с МРТ диагностикой, но и более простой формой мониторинга эффективности лечения больных с ДЗЦНС различными лекарственными препаратами [124].

Таким образом, анализ литературных данных показал: ОКТ является высокоточным объективным методом диагностики заболеваний сетчатки и зрительного нерва; ОКТ позволяет прижизненно без влияния пациента оценить структурные и гистологические изменения в слоях сетчатки и выявить ранние признаки различных заболеваний глаза. Показано, что специфическим ранним признаком демиелинизирующих заболеваний центральной нервной являются изменения на глазном дне в виде истончения слоев сетчатки, как в перипапиллярной зоне, так в парамакулярной области. При этом оптический неврит как клиническое проявление воспалительной стадии не является специфическим признаком демиелинизирующего процесса и может быть началом самых различных воспалительных заболеваний. МРТ диагностика в настоящее время является признанным методом диагностики демиелинизирующих процессов ЦНС, однако ее применение остается дорогостоящим и часто не позволяет вовремя выявлять изменения в ЦНС. В то же время функциональные и иммунологические методы диагностики не являются строго специфичными для демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы и могут быть отнесены к дополнительным методам диагностики. ОКТ является менее дорогим и перспективным методом диагностики признаков демиелинизации ЦНС, учитывая изменения слоев и структуры сетчатки. Однако, разнородность абсолютных значений, отсутствие каких либо критериев данной диагностики требует дальнейших исследований вопросов связанных с ранней диагностикой ДЗЦНС с помощью метода ОКТ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

Работа выполнена на кафедре глазных болезней Института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета, на базе глазного отделения Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина.

Результаты работы основаны на обследовании и наблюдении 317 (622 глаза) пациентов. В основную группу были включены 114 (224 глаза) пациентов с ремиттирующей формой РС. Критерием отбора основной группы являлись: установленный диагноз РС на основании данных МРТ головного мозга и заключения невролога в соответствии с критериями W.I. McDonald (2005), отсутствие патологических изменений сетчатки. Тяжесть заболевания, оцененная по десятибалльной шкале инвалидизации J.Kurtzke (Expanded Disability Status Scale (EDSS)), составляла от 0 до 5,5 баллов. Критериями исключения были демиелинизирующий процесс в сочетании с онкологией, токсическим повреждением центральной нервной системы. В сравнительную группу были отобраны 52 (98 глаз) пациента с оптическими невритами с отсутствием патологических изменений на МРТ головного мозга и 46 (91 глаз) пациентов с клиническим изолированным синдромом, подтвержденным на МРТ головного мозга и заключением невролога. Критерием отбора являлись: диагноз оптического неврита невыясненной этиологии. Критериями исключения были оптические невриты токсического происхождения.

В контрольную группу были включены 105 (209 глаз) пациентов с отсутствием изменения на глазном дне по результатам офтальмоскопии, отсутствие глаукомы, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета и заболеваний ЦНС. Критерием включения были острота зрения 0,6-1,0 без коррекции и с коррекцией в пределах от -0,5 до -3,5 дптр в среднем  $-1,25 \pm 0,19$  нормальное ВГД.

По половому признаку, возрасту, все группы были практически одинаковыми.

Общая характеристика исследуемых групп.

Группы пациентов	Мужчины (человек)	Женщины (человек)	Средний возраст (лет)	Острота зрения с/к
РС, n=114	29	85	32,44±1,22	0,64±0,02
КИС, n=46	20	26	32,90±1,25	0,76±0,03
ОН, n=52	13	39	33,16±1,38	0,63±0,03
Контроль, n=105	37	68	32,68±0,75	0,9±0,01

В контрольной группе было 68 женщин (64,7%) и 37 мужчин (35,3%) средний возраст пациентов составил 32,68±0,75 лет. В основной группе больных РС было 85 женщин (74,5%) и 29 мужчин (25,5%) средний возраст пациентов составил 32,44±1,22 лет. В группе с клиническим изолированным синдромом было 26 женщин (56,5%) и 20 мужчин (43,5%) средний возраст пациентов составил 32,90±1,25 лет. В группе с оптическим невритом было 39 женщин (75%) и 13 мужчин (25%) средний возраст пациентов составил 33,16±1,38 лет.

Таблица 2

Распределение пациентов по возрасту.

Группы пациентов	Возрастные группы по классификации ВОЗ				
	до 23 лет	24-45 лет	46-59 лет	60-74 лет	от 75 лет
РС, n=114	32	74	7	1	0
КИС, n=46	11	31	4	0	0
ОН, n=52	13	33	6	0	0
Контроль, n=105	29	65	9	2	0

Преимущественная категория пациентов соответствовала возрастному периоду от 24 до 45 лет. Разницы между группами по возрасту не выявлено. В таблице показано распределение пациентов по степени рефракции.

Распределение пациентов по степени рефракции.

Группы пациентов	Авторефрактометрия	
	Правый глаз	Левый глаз
РС, n=114	-0,95±0,19	-0,82±0,12
КИС, n=46	-0,96±0,32	-0,87±0,33
ОН, n=52	-1,05±0,26	-0,87±0,20
Контроль, n=105	-1,25±0,19	

В контроле было 52,85% пациентов с миопией слабой и средней степени. В основной группе больных рассеянным склерозом миопия была установлена у 69,81%. В группе с КИС миопическая рефракция составила у 30,43% у больных. У больных с оптическим невритом миопия встречалась в 23,47% случаях.

## 2.2. Характеристика диагностических исследований

Всем пациентам проводились комплексное нейроофтальмологическое обследование, которое включало сбор анамнеза и традиционные функциональные и объективные методы диагностики: визометрия, рефрактометрия, кинетическая периметрия на белый объект и цвета (красный и зеленый), биомикроскопию, офтальмоскопию. Кроме того, всем пациентам проводилась оптическая когерентная томография диска зрительного нерва и перипапиллярных нервных волокон сетчатки. МРТ головного мозга была проведена по стандартной методике.

Сбор анамнеза, исследование остроты зрения и рефракции субъективным методом проводились по общепринятым методикам.

Сбор анамнеза, исследование неврологического статуса испытуемых проводились по стандартной методике неврологического исследования с участием непосредственно автора работы. Изучались состояние черепно-мозговых нервов, двигательной, вегетативной и чувствительной системы. Оценивалась координация движений и наличие тазовых расстройств. В ходе

исследований сухожильных, переостальных, глубоких и поверхностных рефлексов выявлялись такие отклонения как наличие рефлекторной разницы, изменения рефлекторного ответа, исчезновение физиологических и формирование патологических рефлексов. Для определения и описания психического состояния пациентов использовались заключения специалистов в сфере психиатрии. При подозрении пациентов на КИС, прежде всего оценивались феномены различных видов манифестаций РС по таблице Н.А.Таталян с соавторами:

Таблица 4

Начальные проявления РС (Жулев Н.М., Тотолян Н.А., 1998).

<b>Симптомы и синдромы</b>	<b>Жалобы пациента</b>	<b>Частота (%)</b>
Парезы мышц конечностей	Слабость и частая утомляемость конечностей	17-48
Неврит зрительного нерва	Снижение остроты зрения, «туман» перед глазами	25-45
Сенсорные нарушения	Чувство онемения, стягивания, парестезии	15-25
Стволовые и мозжечковые расстройства	Головокружение с тошнотой, двоение, шаткость походки	15-25
Сфинктерные расстройства	Нарушения мочеиспускания	3-11

Тяжесть заболевания больных РС оценивалась по шкале инвалидизации J.Kurtzke (Expanded Disability Status Scale (EDSS)).

Расширенная шкала инвалидизации по Куртцке (шкала EDSS).

0,0	неврологический статус нормален
1,0	признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в одной функциональной системе (ФС) (за исключением церебральной).
1,5	признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (I степени) в более чем одной ФС (за исключением церебральной).
2,0	легкие признаки инвалидизации (II степени) в одной ФС.
2,5	легкие признаки инвалидизации (II степени) в двух ФС.
3,0	умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС. Либо легкие признаки инвалидизации (II степени) в трех или четырех ФС. Пациент ходячий.
3,5	ходячий. Умеренные признаки инвалидизации (III степени) в одной ФС и в одной - двух ФС - II степени. Либо в двух ФС - III степени. Либо в пяти ФС - II степени
4,0	ходячий, посторонней помощи не требуется. Самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 ч в день. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в одной ФС, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 500 м.
4,5	ходячий, посторонней помощи не требуется. Повседневная активность не нарушена. Может ходить в течение всего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Относительно выраженные признаки инвалидизации (IV степени) в одной ФС, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или

	остановки около 300 м.
5,0	может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 м. Повседневная активность нарушена. В одной ФС - V степень, либо сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения для 4,0 баллов.
5,5	может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Повседневная активность ограничена. В одной ФС - V степень, либо сочетание меньших степеней, но превышающих степени, оговоренные в пункте 4,0.
6,0	ходьба с периодической/односторонней постоянной поддержкой около 100 м с отдыхом или без. III степень более чем в двух ФС.
6,5	ходьба с постоянной двусторонней поддержкой около 20 м без отдыха. III степень более чем в двух ФС.
7,0	не может пройти даже 5 м без помощи. "Прикован" к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Посторонняя помощь не требуется. Повседневная активность в инвалидной коляске 12 ч в день. IV степень более чем в одной ФС. Очень редко V степень только в пирамидной системе.
7,5	может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Требуется помощь в передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. IV степень более чем в одной ФС.
8,0	"прикован" к кровати/стулу или передвигается в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. IV степень в нескольких ФС.
8,5	"прикован" к постели большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. IV степень в

	нескольких ФС.
9,0	беспомощный, "прикованный" к постели больной. Может вступать в контакт и есть. IV степень в большинстве ФС.
9,5	полностью беспомощный, "прикованный" к постели больной. Не может полноценно вступать в контакт или есть/глотать. IV степень практически во всех ФС.
10,0	смерть от рассеянного склероза

Использование в клинической практике шкалы оценки неврологического дефицита EDSS уточняет диагностику, позволяет проводить динамическое наблюдение и решить вопрос об эффективности проводимой терапии.

Визометрию проводили с помощью таблиц Сивцева без коррекции и с коррекцией очковыми линзами из стандартных наборов. Рефракцию определяли на авторефрактометре RK600 (Reichert, США).

Внутриглазное давление измеряли на бесконтактном тонометре AT555 (США). Биомикроскопическое исследование переднего отрезка глаза и глазного дна проводилось при помощи щелевой лампы SL-105 (Carl Zeiss) с узким зрачком и в условиях медикаментозного мидриаза в прямом и непрямом виде с использованием трехзеркальной линзой Гольдмана и асферической линзы OCULAR Instruments 60 D Ultra Mag (США). При биомикроскопии глазного дна оценивали состояние диска зрительного нерва, его цвет и равномерность, четкость границ, наличие и отсутствие щелевидных дефектов сетчатки вокруг диска зрительного нерва.

Кинетическая периметрия проводилась с помощью стандартного проекционного периметра ПРП-60 (Украина) на белый объект, красный и зеленый с яркостью 0,048 мсб, размер объекта составил 3,0 мм.

МРТ головного мозга была проведена по стандартной методике на томографе «Philips intera» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в рентгенологическом отделении СОКБ им. Калинина. Оценивали T1 и T2 очаги их количество, размеры и распространенность.

МРТ у больных с РС традиционно проводилась в T1 и T2 режимах. В основном определялась типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге – перивентрикулярные зоны, области, прилегающие к верхнелатеральному углу боковых желудочков, в белом веществе семиовального центра, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке. Размер очагов демиелинизации при РС составлял от 0,3 см до 2,5 см, преимущественно овальной или округлой формы. Общее количество очагов у пациентов наблюдалось от 2 до 6, из которых 17,6% находились в виде «черных дыр», что может являться маркером тяжести тканевой деструкции при РС.

При исследовании на МРТ особое внимание было обращено на атрофические процессы мозга, которые проявлялись в виде увеличения объема желудочков головного мозга, субарахноидальных пространств и атрофии мозолистого тела, особенно передних его отделов, что встречается у 40% больных РС.

Используемые в работе при постановке диагноза критерии McDonald'a выглядят следующим образом:

Критерий №1 – МРТ - критерий патологических изменений – «диссеминация в пространстве». Необходимо выявить не менее трех из четырех признаков:

1. Один очаг, накапливающий парамагнитный контраст, или 9 очагов - гиперинтенсивных в T2-режиме.
2. Не менее одного очага, расположенного инфратенториально.
3. Не менее одного очага, расположенного юкстакортикально.
4. Не менее трех очагов, расположенных перивентрикулярно (очаг в спинном мозге приравнивается к головному).

Критерий №2 - МРТ-критерии «диссеминации во времени»:

1. Нахождение очага, положение которого меняется как минимум через три месяца при МРТ и появление «свежих» очагов.
2. Появление очагов, накапливающих контраст.

В предлагаемом исследовании, при постановке окончательного диагноза мы ориентировались на следующие клинические данные:

- Две и более атаки в анализе, наличие клинических данных о двух и более очагах.
- Две и более атаки, наличие клинических данных об одном очаге + критерий №1.
- Одна атака, наличие клинических данных о двух и более очагах + критерий №1.
- Одна атака, наличие клинических данных об одном очаге + критерий №1 + критерий №2.
- Постепенное прогрессирование симптоматики, подозрительной на РС, + критерий №1 + критерий №2.

Оптическая когерентная томография сетчатки проводилась с помощью спектрального оптического томографа Spectralis OCT BluePeak (Heidelberg Engineering, Германия). Средняя длина волны суперлюминесцентного диода 870 нм. Для сегментарной оценки толщины слоя нервных волокон вокруг диска зрительного нерва использовали протокол Axonal («Аксональная программа»), а для оценки толщины слоев сетчатки и степени их нейродегенерации использовали протокол РМВ-20. Разрешение конфокального лазерного сканирования составляло продольные сканы 3,9 мкм и поперечные сканы 6 мкм. Результат анализа перипапиллярного слоя нервных волокон согласно протоколу Axonal показан на рисунке 1. Угломерный круг диаметром 4,0 мм центрировался на диске зрительного нерва и проводились не менее трех повторов каждого скана. Для получения качественного снимка мидриаз не требовался.

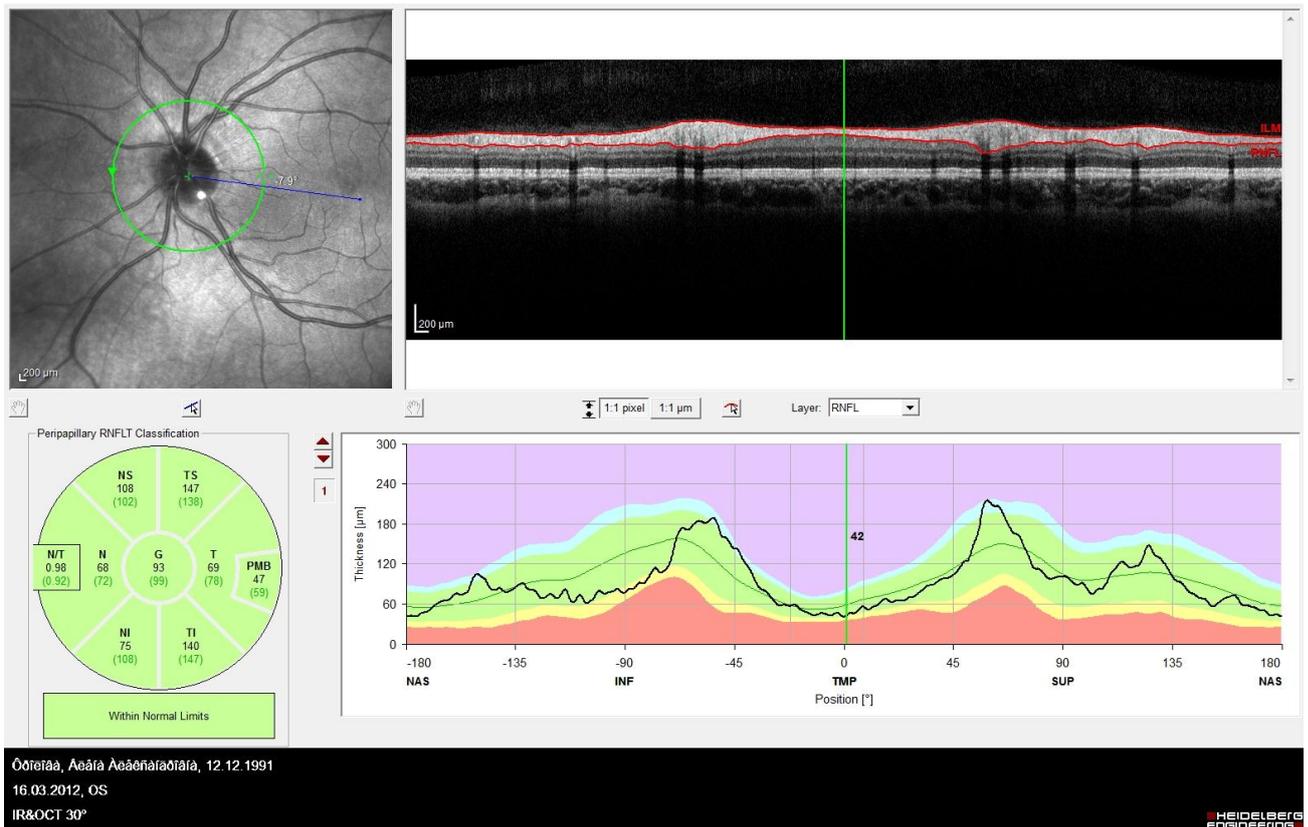


Рис. 1. Протокол Axonal спектрального оптического томографа Spectralis OCT Blue Peak у пациента А. 1991 г.р. без патологии центральной нервной системы

Оценивали следующие параметры: средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки (G), толщина слоя перипапиллярных нервных волокон верхне-темпорального сегмента (TS), верхне-назального сегмента (NS), назального сегмента (N), нижне-темпорального сегмента (TI), нижне-назального (NI), темпорального сегмента (T) и толщину папилломакулярного пучка (PMB).

Для послойной оценки толщины сетчатки и степени нейродегенерации сетчатки проводили сканирование в режиме протокола PMB-20 (рис. 2).

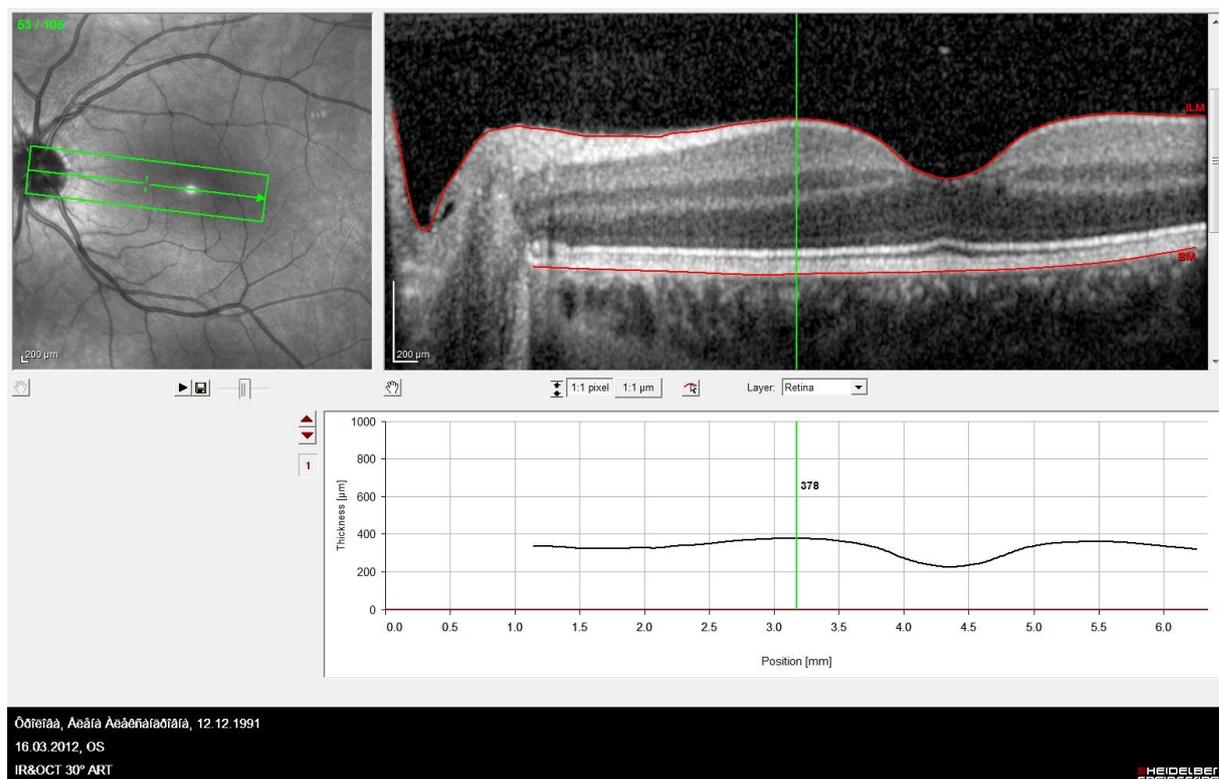


Рис. 2. Протокол РМВ-20 спектрального оптического томографа Spectralis OCT Blue Peak у пациента А. 1991 г.р. без патологии центральной нервной системы.

Согласно протоколу РМВ формируется в-скан прямоугольной формы 1,5 мм на 6 мм, в котором локализуется максимальное количество нервных волокон и наиболее четко выражена нейроархитектоника сетчатки характерная для папилломакулярного пучка зрительного нерва. Измерение слоев сетчатки проводили в парамакулярной области согласно метке в 3,0 мм от центра диска зрительного нерва. Технически возможным было выделить 8 из 10 слоев сетчатки (рис 3) [131].

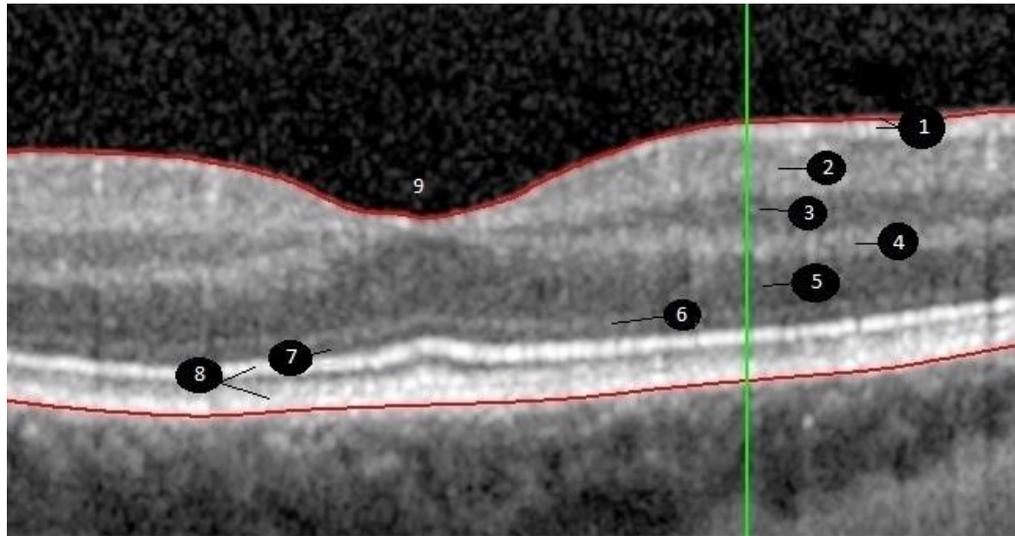


Рис. 3. Фрагмент макулярной области сетчатки. Выделено 8 слоев сетчатки: 1 – слой нервных волокон (СНВС) и внутренняя пограничная мембрана; 2 слой – ганглиозные клетки; 3 слой – внутренний плексиформный; 4 слой – внутренний ядерный слой (биполярные клетки); 5 слой – наружный плексиформный слой; 6 слой - наружный ядерный слой, 7 - наружная пограничная пластинка; 8 слой – слой палочек и колбочек вместе с пигментным эпителием сетчатки; 9 – фовеа.

Расчет толщины слоев сетчатки проводили согласно масштабу на мониторе с помощью нанесения меток на границе между выделенными слоями. Полученные данные заносили в таблицы и статистически обрабатывали.

Способ диагностики нейродегенерации сетчатки заключался в расчете интенсивности свечения пикселя двумерного изображения скана сетчатки, что позволяло более точно и комплексно оценить структуру слоев сетчатки (рис. 4).

Согласно литературным данным наиболее ценную информацию о возможной демиелинизации в центральной нервной системе несет комплекс GCIP – комплекс ганглиозного слоя, внутреннего плексиформного, внутреннего ядерного слоя (биполярные клетки) [60, 90, 109, 156, 168, 182]. В результате было предложено выделять блок слоев сетчатки, включающий комплекс GCIP с добавлением к нему наружного плексиформного слоя вплоть до пограничной пластинки (рис. 4).

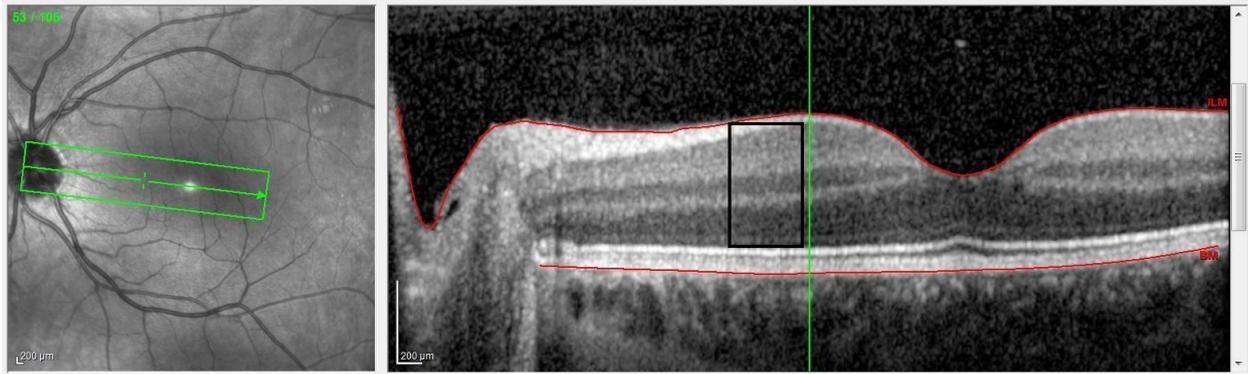


Рис. 4. Выделен фрагмент сетчатки пациента А., 1991 г.р. для проведения комплексной оценки структуры слоев сетчатки с помощью разработанной программы

Формировали прямоугольные фрагменты сетчатки в 3,0 мм от центра диска зрительного нерва основанием 0,5 мм. По данным интенсивности свечения пикселей формировалась числовая матрица усредненных значений цветных градаций в рамках анализируемой области, затем программа рассчитывала, по специальным алгоритмам гармоники распределения амплитудно-частотного спектра анализируемой области по методу быстрых преобразований Фурье. В соответствии с этим программа сама разбивала область на нужное число клеток, значения в которых усредняются на основании информации о цвете у соседних точек в окрестности ключевых опорных точек (рис.5).

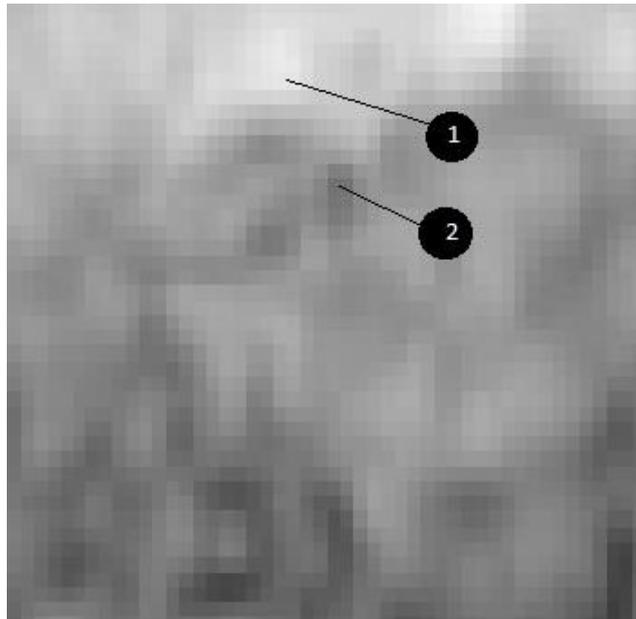


Рис. 5. Фрагмент двумерного анализа скана выбранного сегмента в сетчатке, где 1 - пиксели более интенсивного свечения (большее количество клеток) 2 - пиксели менее интенсивного свечения (меньшее количество клеток)

Результат выводился в виде распределения средних величин – амплитуды свечения пикселей, которые могли быть представлены в виде графика –гармоник полученных данных. Всего формируется 32 точки гармоник (рис. 6.)

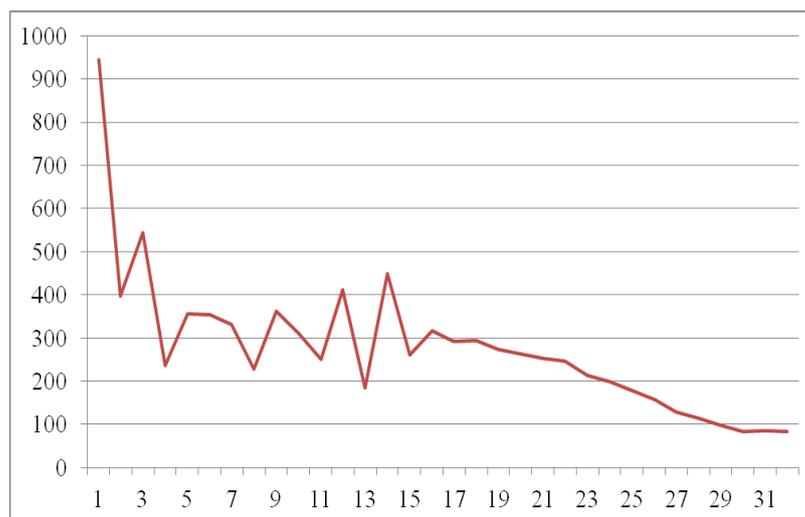


Рис.6. График гармоник анализируемого фрагмента сетчатки у пациента А., 1991 г.р. без патологии центральной нервной системы

Форма кривой гармоник описывает средние значения амплитуд интенсивности свечения пикселей (ИСП) слоев сетчатки начиная сверху вниз. В результате можно выделить СНВС – гармоники 1-3; далее ганглиозный слой сетчатки – гармоники 4-10; внутренний плексиформный слой – гармоники 11-13; внутренний ядерный слой (биполярные клетки) – гармоники 14-17; наружный плексиформный слой – гармоники 18-32. Кривая гармоник описывает комплексное состояние нейроэпителлия сетчатки. Программа ЭВМ разработана совместно со специалистами Самарского государственного технического университета (Свидетельство на «Программу диагностики сетчатки глаза» №2013615756 от 19.06.2013).

### 2.3. Методы статистической обработки

Статистическая обработка материалов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов с использованием программы Microsoft Office Excel 2003 (лицензия № 54521-75-6140064-17984), пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Для оценки достоверности исследования методики ОКТ были вычислены показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) метода, на основе полученных данных проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), построены ROC-кривые, рассчитана площадь под кривой AUC (Area Under Curve).

Чувствительность (Se) – доля истинно положительных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом [6,7]. Расчет чувствительности проводился по формуле:

$$Se = TPR = \frac{TP}{TP + FN} \cdot 100\% ; (1)$$

1. Специфичность (Sp) – доля истинных отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом [1,22,80]. Для расчета специфичности использовалась формула:

$$Sp = \frac{TN}{TN+FP} \cdot 100\% ; (2)$$

Где TPR (True Positives Rate) - доля истинно положительных примеров; TP (*True Positives*) – количество идентифицированных значений (к примеру, средних значений СНВС) в группе больных, которые определены как верные случаи (так называемые истинно положительные случаи); TN (*True Negatives*) – количество идентифицированных значений, которые определены как не верные случаи (истинно отрицательные случаи); FN (*False Negatives*) – количество идентифицированных значений, классифицированные как ложно отрицательные примеры, ошибка I рода); FP (*False Positives*) – количество идентифицированных значений, классифицированные как ложно положительные примеры, ошибка II рода) [6,7].

ROC-кривая – это зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров, то есть зависимость чувствительности от специфичности (рис. 7).

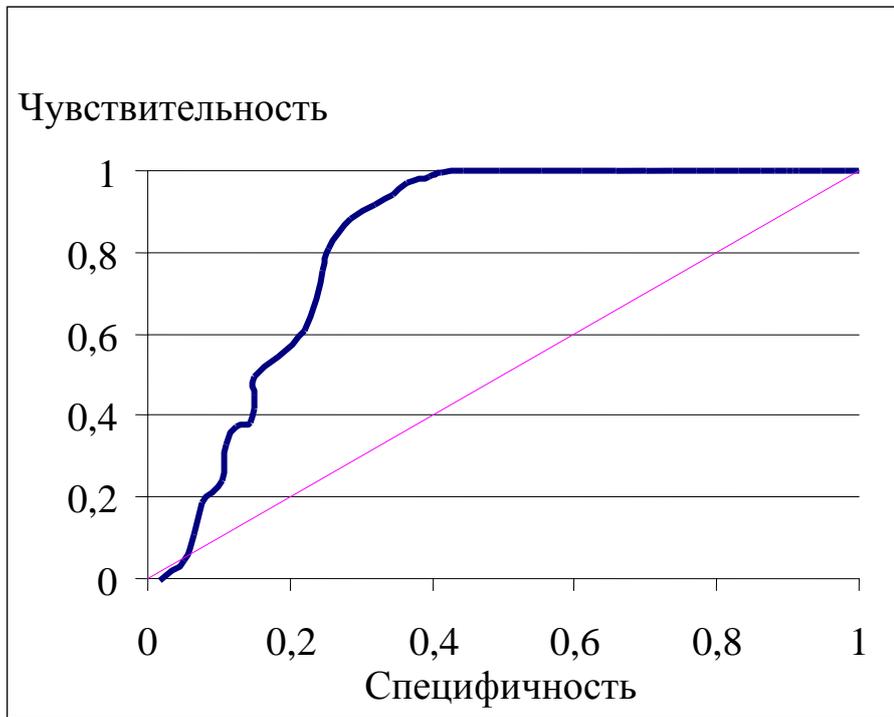


Рис 7. Пример ROC-кривой. По оси абсцисс откладываются значения специфичности, по оси ординат откладываются значения чувствительности соответствующие для диапазона пороговых значений исследуемого теста.

Информативность и достоверность диагностического теста определяется характером кривой, чем ближе кривая к диагонали, тем ниже эффективность диагностического метода. Для количественной оценки качества диагностического теста, было предложено рассчитывать площадь под кривой AUC (Area Under Curve) с помощью численного метода трапеций:

$$AUC = \int f(x)dx = \sum_i \left[ \frac{X_{i+1} + X_i}{2} \right] \cdot (Y_{i+1} - Y_i) ;$$

Где X – специфичность, Y – чувствительность.

Качество полученной модели оценивали по экспертной шкале для значений AUC по шкале:

Экспертная шкала для значений AUC.

<b>Интервал AUC</b>	<b>Качество модели</b>
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ), ошибку средней арифметической ( $\pm m$ ), сопоставление значимости различий величин в исследуемых группах сравнения производили с использованием критерия  $t$  (Стьюдента) при доверительном интервале 95% ( $p < 0,05$ ) и непараметрических методов (корреляционный анализ по Спирмену) [7].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАДИЦИОННЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫХ СКЛЕРОЗОМ, КЛИНИЧЕСКИМ ИЗОЛИРОВАННЫМ СИНДРОМ И ОПТИЧЕСКИМ НЕВРИТОМ

Ранее указывалось, что оптический неврит или ретробульбарный неврит может являться началом демиелинизирующего процесса центральной нервной системы у 50-80% больных и может быть единственным симптомом заболевания в 10-87% [5, 8, 26, 39, 47]. Ряд авторов отмечает, что оптический неврит может протекать в субклинической форме [5, 20, 48]. Офтальмоскопическая картина глазного дна и зрительные функции при субклиническом течении оптического неврита могут быть в норме [46].

#### 3.1. Оптический неврит в ранней диагностике рассеянного склероза

Было проведен анализ 177 историй болезней больных с диагнозом оптический неврит, поступивших в стационар офтальмологического отделения СОКБ им. М.И. Калинина за период с 2007 по 2011 г. Из всей группы больных с односторонним ОН было 144 пациента (81,4%) и с двусторонним ОН 33 пациента (18,6%). Возраст пациентов был от 17 до 67 лет и составил в среднем  $33 \pm 0,67$  лет (рис.8).

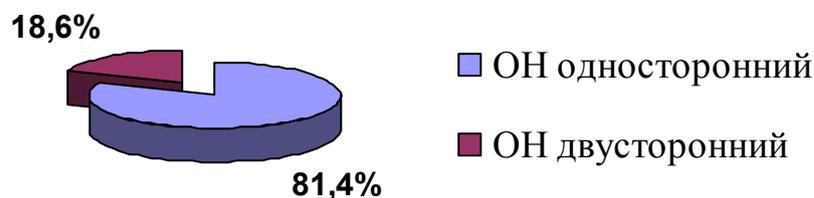


Рис.8. Соотношение пациентов с односторонним ОН и двусторонним ОН.

Анализ рефракции показал, что у 77 пациентов (43,5%) из всех поступивших выявлена миопия слабой, миопия средней степени и гиперметропия слабой степени. С двусторонней миопической рефракцией было 41 пациент (53,3%), из них с миопией слабой степени 30 пациентов (39,0%) и 11 пациентов (14,3%); с односторонней миопической рефракцией 35 пациентов (45,5%). С гиперметропической рефракцией мы наблюдали одного пациента (рис. 9).

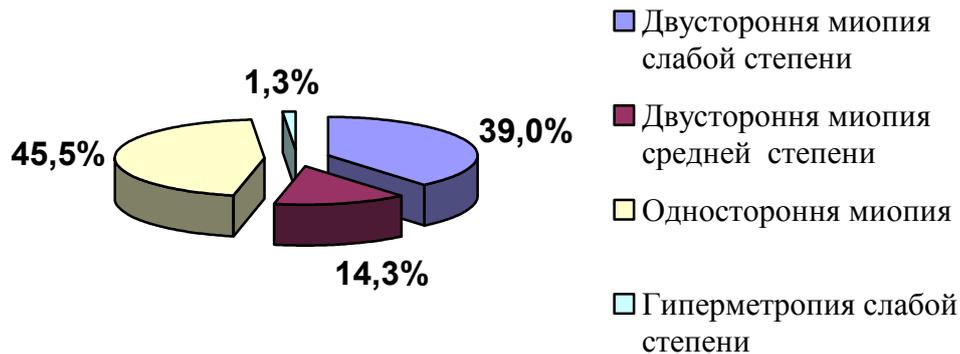


Рис.9. Распределение рефракции у пациентов с ОН.

Односторонняя миопия слабой степени была выявлена впервые у пациентов с односторонним ОН.

Магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга была выполнена у 138 (77,9%) пациентов. В результате рассеянный склероз был установлен у 83 пациентов (46,89%). У 46 пациентов (33,3%) выявлены признаки умеренной гидроцефалии воспалительного происхождения (оптикохиазмальные менингиты, энцефалиты) и наличия в крови вируса простого герпеса, цитомегаловируса, токсоплазма и др. У 9 пациентов (6,5%) не выявлено изменений на МРТ головного мозга.

При анализе данных анамнеза все пациенты отмечали разной интенсивности болевые ощущения за глазным яблоком (как правило, одного глаза), усиливающиеся при движении глаз.

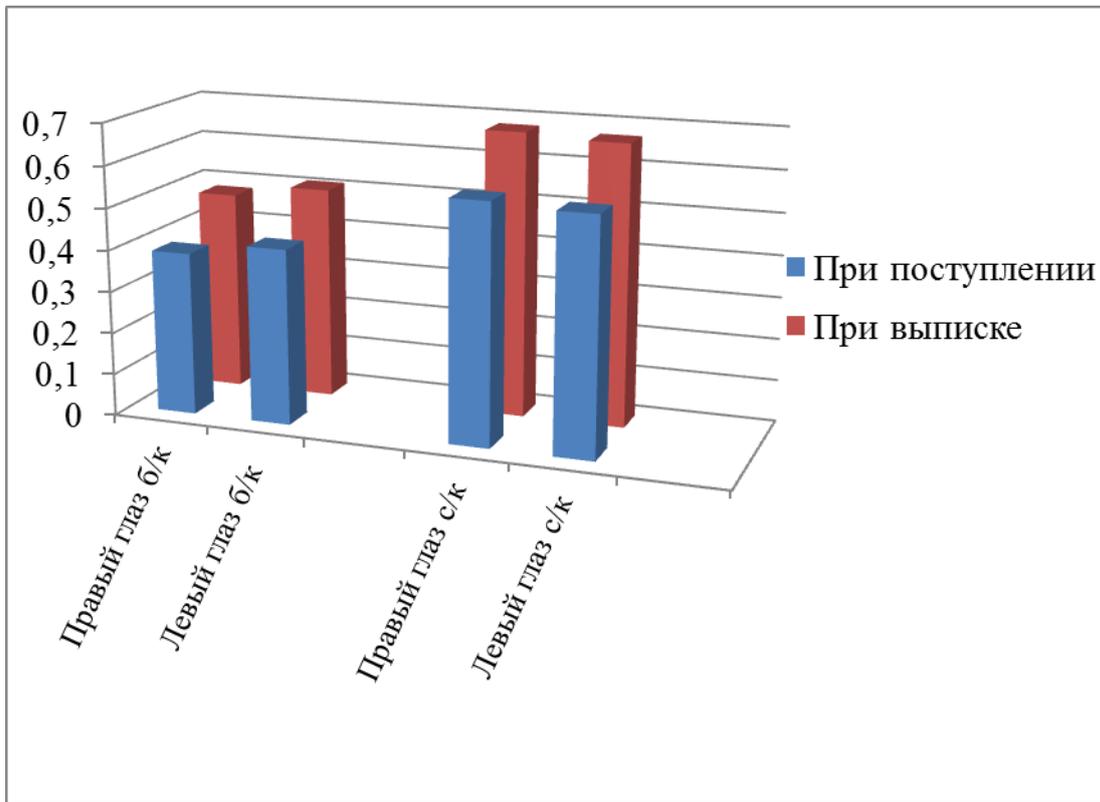


Рис. 10. Визометрия пациентов с ОН при поступлении и при выписке.

Острота зрения при поступлении без коррекции составила в среднем  $0,39 \pm 0,024$  с коррекцией  $0,57 \pm 0,025$ . При выписке острота зрения достоверно увеличилась до  $0,48 \pm 0,025$  ( $t=2,65$ ;  $p<0,05$ ) и с коррекцией до  $0,68 \pm 0,024$  ( $t=3,25$ ;  $p<0,05$ ), рефракция при поступлении  $-1,81 \pm 0,26$ , при выписке  $-1,84 \pm 0,28$  не менялась ( $t=0,06$ ;  $p>0,05$ ).

Таблица 7

Поля зрения при остром оптическом неврите.  
(сумма градусов по 8 меридианам).

Поля зрения	При поступлении	При выписке	t	P
Белый	432,23±4,51	482,33±4,12	5,6	<0,05
Красный	223,49±4,54	229,49±3,99	2,3	<0,05
Зеленый	121,21±4,37	122,89±4,21	1,1	>0,05

Поля зрения при поступлении были сужены на белый, красный, зеленый объект. При выписке отмечено достоверное расширение полей зрения на белый объект, красный объект, однако на зеленый объект не получено достоверного улучшения.

Из общего количества анализируемых пациентов была выделена группа из 42 пациентов с оптическими невритами неясной этиологии, которые были отслежены за период с 2007 года по 2011 год (рис. 11).

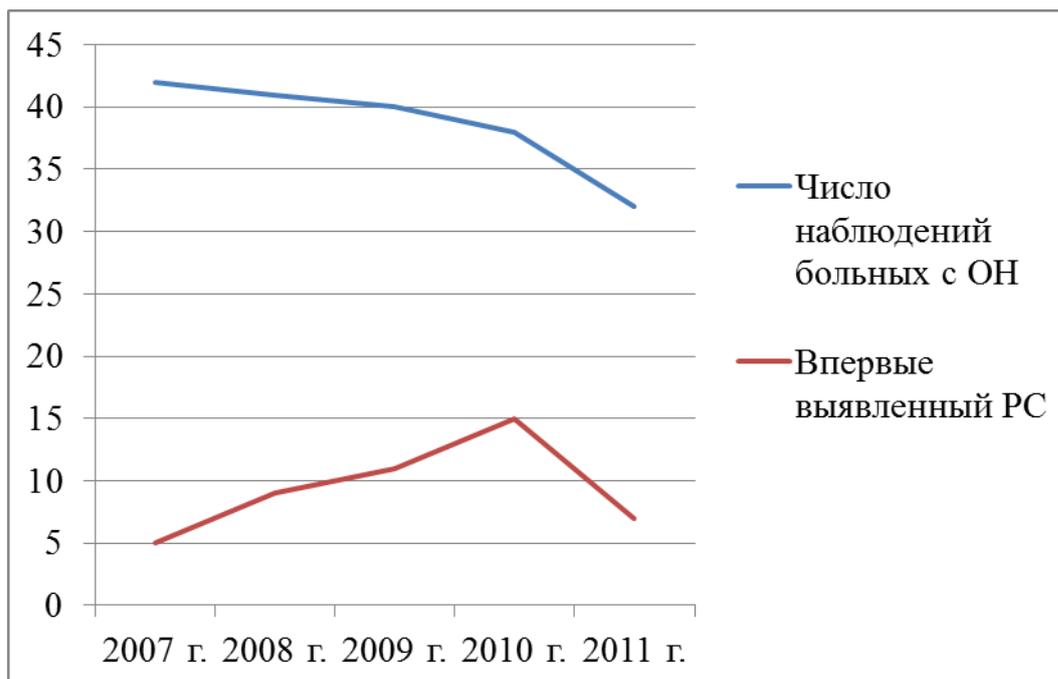


Рис. 11. Диагностика впервые выявленного рассеянного склероза в группе пациентов после первой манифестации ОН неясной этиологии

В 2007 году у 5 больных ОН неясной этиологии по результатам МРТ головного мозга выявлена ремиттирующая форма РС. В 2008 году повторное обследование МРТ головного мозга в той же группе выявило уже у 9 пациентов (21,95%) диагноз РС. В 2009 году РС установлен уже у 11 пациентов (27,5%). В 2010 РС выявлен у 15 пациентов (39,47%). В 2011 году не было выявлено новых случаев РС. Удалось обследовать 32 пациента, у 21,88% был ранее установлен диагноз РС (рис.12).



Рис. 12. Динамика случаев рассеянного склероза.

В результате за год было выявлено от 8 до 15 случаев рассеянного склероза в среднем  $10 \pm 1,46$  случаев в год в глазном отделении, при этом максимальное количество случаев РС приходилось на четвертый год наблюдения после первой манифестации ОН. Диагностика РС вне глазного стационара составила от 4 до 9 случаев, в среднем  $7 \pm 1,1$  случаев в год (разница статистически не достоверна ( $t=1,63$ ;  $p>0,05$ )).

Таким образом, впервые выявленный оптический неврит может являться началом демиелинизирующих заболеваний в 37,28% случаях, при этом рассеянный склероз может наблюдаться в 34,46% случаях. В 25,98% случаях ОН может являться следствием воспалительных явлений в оболочках головного мозга. Кроме того, по рекомендации врача-офтальмолога в 32,37% случаях впервые был установлен РС по данным МРТ головного мозга в глазном стационаре, по сравнению с 27,33% случаями (38 пациентов), где пациенты имели на руках заключение МРТ головного мозга подтверждающее РС. Диагностика впервые выявленного РС у пациентов с оптическими невритами на основании данных МРТ в 1,2 раза чаще осуществляется в глазном отделении, чем вне глазного стационара.

### 3.2. Результаты неврологических и офтальмологических исследований у больных рассеянным склерозом

На базе СОКБ им. М.И. Калинина отделения неврологии, кафедры неврологии и нейрохирургии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ было проведено исследование неврологического дефицита у 114 больных рассеянным склерозом. Характер неврологических расстройств у пациентов представлен в таблице 8.

Таблица 8

Неврологическая симптоматика у больных рассеянным склерозом, %.

Характер неврологических Нарушений	Возрастные группы по классификации ВОЗ			Всего
	до 23 лет	24-45 лет	46 и старше	
Двигательная сфера (парезы, параличи)	18,75	28,37	42,85	77,4
Чувствительная Сфера	59,37	72,97	75,0	75,43
Координация Движений	43,75	60,81	62,5	84,6
Нарушения Зрения	65,62	83,78	75,0	77,19
Тазовые Расстройства	0	1,35	25	2,6
Психические Нарушения	0	1,3	0	0,87
Когнитивные Расстройства	18,75	20,27	75	23,6
Поражения черепно-мозговых нервов	3,1	9,4	37,5	9,6
Поражения периферических нервов	3,1	8,1	25	7,89

Наиболее частыми из них являлись нарушение координации движений (что имело место у 84,6 % пациентов), нарушения со стороны двигательной сферы у

77,4% и зрения - 77,19 % пациентов. Нарушения со стороны чувствительной сферы выявлены у 75,43% испытуемых. У 23,6% больных были обнаружены когнитивные нарушения, а также симптомы поражения черепно-мозговых нервов у 9,6% и периферических нервов у 7,89% больных. Зафиксированы тазовые расстройства у 2,6% больных и 1 пациентки психическое расстройство (0,87%). Доля больных из ряда указанных нарушений увеличивается с увеличением их возраста (например, нарушение чувствительной, двигательной сферы и координации движений).

В ходе работы было выявлено, что доля пациентов с нарушением зрения занимает ведущую роль в возрастной группе до 23 лет (65,62%), по сравнению с другими неврологическими расстройствами. На втором месте стоят чувствительные расстройства, нарушения координации движения и двигательные нарушения (52,62% - 59,37%).

Таким образом, для ремиттирующей формы рассеянного склероза ведущим расстройством помимо двигательных расстройств (84,6 % пациентов) являются нарушения зрения (77,19%) и чувствительной сферы связанные с перенесенным оптическим невритом (75,43%).

В результате была проведена оценка тяжести заболевания (шкале инвалидизации) и распределение степень выраженности процесса.

Таблица 9

Распределение больных с разными формами РС по степени выраженности функциональных нарушений, %.

Группа	Степень функциональной недостаточности (по шкале EDSS, балл).		
	до 1	1-3	3,5-5,5
РС	14,0	55,3	30,7

Степень функциональной недостаточности составила в среднем  $1,92 \pm 0,12$  баллов. У 16 больных РС (14%) отсутствовали признаки неврологических

расстройств. Незначительные неврологические нарушения отмечались у 63 больных (55,3%); у 35 человек (30,7%) – умеренные.

Таблица 10

Распределение больных РС по длительности заболевания, %.

Длительность заболевания, лет	Возраст, лет			
	до 23 лет	24-45 лет	46 и старше	Всего
до 1 года	16,66	8,7	1,7	27,19
1-3	10,52	9,64	4,38	24,56
4-5	6,14	21,92	6,14	34,64
6-10	-	12,28	1,72	14,0

Средняя длительность заболевания в группе составила  $2,70 \pm 0,14$  лет. Исходя из данных, превалирует доля пациентов РС со сроком постановки диагноза от 4 до 5 лет (46,92%). Преимущественно выявление РС осуществляется в наиболее трудоспособном возрасте от 24 до 45 лет (21,92%). Существенную долю составили пациенты с РС, которым установили диагноз в течение 1 года (16,66%), что говорит о возможном быстром нарастании симптомом заболевания в этой группе пациентов.

Со стороны офтальмологических проявлений ведущей жалобой были болезненные ощущения в области глазного яблока и за глазным яблоком, особенно при его движении наблюдались у 87 человек (76,31%) из всей группы; двоение у 16 пациентов (14,35%), затуманивание и мерцание предметов у 34 пациентов (29,82%), нарушения формы и цвета предметов (упоминание о появлении «водопада», «стеклянных предметов») у 12 пациентов (10,5%). Из общей группы больных РС было выделено 88 пациентов, в анамнезе которых отмечен дебют ОН и 26 пациентов без клинических проявлений ОН, затем проведена офтальмоскопия глазного дна (таблица 11).

Офтальмоскопические изменения на глазном дне у больных рассеянным склерозом.

Признак	Больные с ОН (n=88)	Больные без клиники ОН (n=26)
Бледность ДЗН	22 (25,00%)	3 (11,53%)
Гиперемия ДЗН	17 (19,31%)	2 (7,6%)
Стушеванность границ ДЗН	17 (19,31%)	2 (7,6%)
Сглаживание экскавации	33 (37,5%)	8 (30,76%)
Проминирование сосудистого пучка	25 (28,40%)	5 (19,23%)
Щелевидные дефекты в сетчатке	32 (36,36%)	7 (26,92%)
Отсутствие изменений на глазном дне	55 (45,45%)	5 (19,23%)

Было выявлено, что у 60 больных РС (52,63%) отсутствовали офтальмоскопические признаки изменения глазного дна. У пациентов в анамнезе которых отмечен неврит зрительного нерва различные изменения глазного дна наблюдались у 33 (37,5%), без неврита зрительного нерва в анамнезе изменения глазного дна выявлены у 8 больных (30,76%). Наиболее распространенный офтальмоскопический признак на глазном дне – сглаживание физиологической экскавации у 41 пациентов (35,96%), из них в большей степени сглаживание экскавации характерно для пациентов с ОН 33 пациента (37,5%), что указывает на возможное рецидивирующее субклиническое течение неврита. На втором месте по распространенности отмечались щелевидные дефекты сетчатки, наблюдаемые вдоль сосудистых аркад 39 (34,21%) пациентов из всей группы больных РС. Щелевидные дефекты сетчатки наблюдались в большей степени у пациентов с перенесенным невритом (36,36% больных по сравнению 26,92%). Побледнение височной половины ДЗН наблюдали у 25 пациентов (28,07%), характерный признак начала атрофии зрительного нерва особенно ярко наблюдаемый после перенесенного неврита. Проминирование сосудистого пучка мы наблюдали у 30 пациентов (26,31%), что также указывало на возможную активность воспалительного аутоиммунного процесса в зрительном нерве

характерную для первой стадии. Гиперемию и ступеванность ДЗН наблюдали у 19 пациентов (16,66%) как признак неврита зрительного нерва.

Таблица 12

Острота зрения без коррекции и с коррекцией у больных РС.

Группы пациентов	Острота зрения б/к		Острота зрения с/к	
	Правый Глаз	Левый Глаз	Правый глаз	Левый Глаз
РС, n=114	0,48±0,03	0,44±0,03	0,82±0,02	0,67±0,02
Контроль, n=105	0,60±0,04		0,90±0,01	

Согласно результатам проверки остроты зрения, у 13 пациентов (11,4%) была острота зрения 1,0. У 11 больных (9,6%) была острота зрения с полной коррекцией колебалась от 0,01 до 0,1 включительно, что обусловлено атрофическими изменениями зрительного нерва после перенесенного оптического неврита. У основной части больных (78,94%) острота зрения находилась в пределах от 0,2 до 0,9.

Были проанализированы особенности снижения остроты зрения в у больных РС по группам с перенесенным оптическим невритом и без неврита в анамнезе (таблица 13).

Таблица 13

Сравнительный анализ зрительных функций между подгруппами больных РС.

Параметры		Рассеянный склероз без неврита (n=26)	Рассеянный склероз с ОН (n=88)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий p
Острота зрения б/к	OD	0,56±0,04	0,36±0,06	3,79	<0,05
	OS	0,48±0,03	0,47±0,06	1,25	>0,05
Авторефрактометрия	OD	-0,47±0,12	-1,24±0,19	3,07	<0,05
	OS	-0,82±0,12	-0,87±0,20	1,17	>0,05
Острота зрения с/к	OD	0,82±0,02	0,52±0,06	4,92	<0,05
	OS	0,67±0,02	0,58±0,06	1,48	>0,05

Исследование остроты зрения в группе больных РС показывает более достоверное снижение зрительных функций на стороне поражения зрительного

нерва у пациентов, перенесших в острой форме ОН в анамнезе, что согласуется с данными других авторов [32,34].

Традиционно периметрия применяется для диагностики нарушений цветовосприятия, как раннего патологического признака нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях [19,35,43].

Таблица 14

Периметрия на цвета в норме и у больных РС.  
(сумма градусов по 8 меридианам).

Поле зрения	Рассеянный склероз (n=110)	В контроле (n=105)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий p
Белый	523,86±0,58	524,74±0,48	1,16	>0,05
Красный	245,69±0,86	249,73±0,48	4,10	<0,05
Зеленый	161,52±0,79	169,74±0,47	8,93	<0,05

Полученные данные показывают, что у больных РС достоверных изменений полей зрения на белый объект не выявлено, выявлено достоверное сужение полей зрения на красный объект и зеленый объект.

Было проведено сравнительное исследование периметрических данных в подгруппах больных РС в анамнезе без ОН и больных с ОН.

Таблица 15

Периметрия в подгруппах больных РС.  
(сумма градусов по 8 меридианам).

Поле зрения	Рассеянный склероз без ОН (n=25)	Рассеянный склероз с ОН (n=85)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий p
Белый	524,29±1,08	522,38±1,81	0,91	>0,05
Красный	246,17±1,10	244,05±2,06	1,03	>0,05
Зеленый	165,71±1,34	156,90±2,90	2,76	<0,05

Исследование поля зрения на цвета у больных РС с ОН выявило достоверно более низкие зрительные функции на зеленый цвет.

Учитывая достоверное сужение полей зрения на красный и зеленый цвет у больных РС нами был проведен ROC-анализ в отношении прогностического значения периметрического теста на красный и зеленый цвет.

В результате выявлена низкая специфичность на красный цвет (от 51,6% до 54,34%), но достаточно высокая чувствительность метода, которая достигает 95,45%. Чувствительность метода периметрии на зеленый цвет составила 97,06%, при этом специфичность 54,29%-59,31%. Низкая специфичность периметрии на цвета по отношению к РС также указана рядом других авторов [19,36].

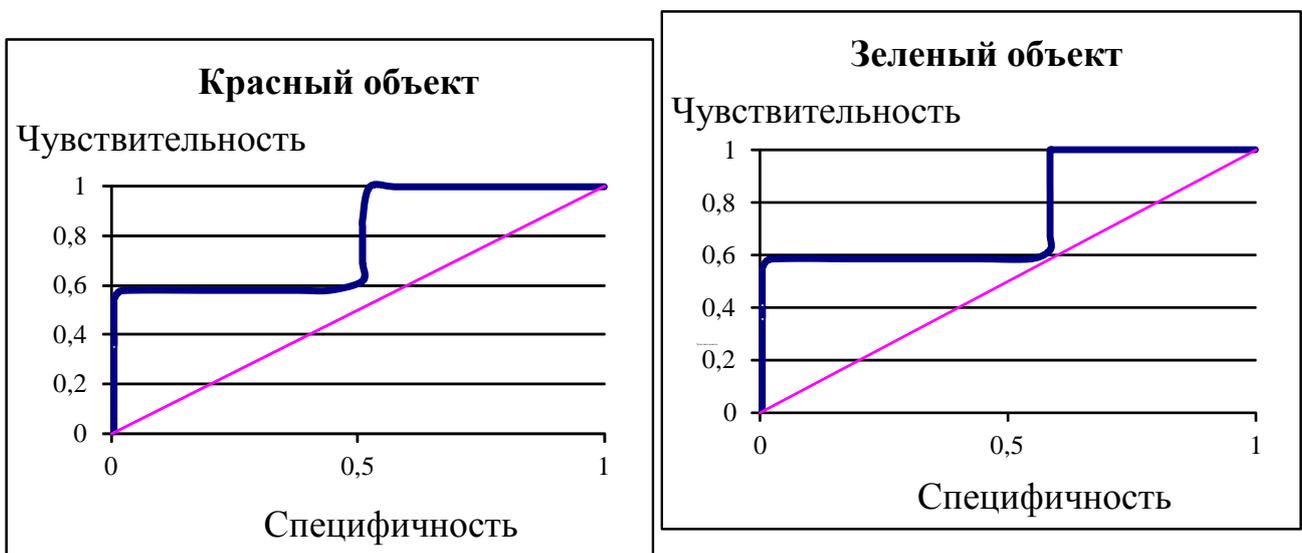


Рис. 13. ROC-кривая для теста периметрии на красный и зеленый объект у больных РС.

Полученная модель для теста периметрии на красный и зеленый объект характеризуется хорошим качеством (площадь под кривой  $AUC = 75,6\%$  и  $AUC = 72,8\%$ ).

Таким образом, для ремиттирующей формы рассеянного склероза ведущим расстройством помимо двигательных расстройств (84,6 % пациентов) являются нарушения зрения (77,19%) связанные с перенесенным оптическим невритом и чувствительной сферы (75,43%). Степень функциональной недостаточности составила в среднем  $1,92 \pm 0,12$  баллов. У 16 больных РС (14%) отсутствовали

признаки неврологических расстройств. Незначительные неврологические нарушения отмечались у 63 больных (55,3%); у 35 человек (30,7%) – умеренные.

Было показано, что у 52,63% больных РС отсутствовали офтальмоскопические изменения глазного дна. Наиболее частым изменением на глазном дне было сглаживание физиологической экскавации, проминирование сосудистого пучка и щелевидные дефекты сетчатки. Периметрия на цвета являлась высокочувствительным методом, но с низкой специфичностью, выявляющий патологическое сужение полей зрения на красный и зеленый цвет.

### 3.3. Результаты неврологических и офтальмологических исследований у больных клиническим изолированным синдромом

Всего было обследовано 46 пациентов с КИС. Характер неврологических расстройств у пациентов с клиническим изолированным синдромом представлены в таблице 16.

Таблица 16  
Неврологическая симптоматика у больных клиническим изолированным синдромом, %.

Характер неврологических Нарушений	Возрастные группы по классификации ВОЗ			Всего
	до 23 лет	24-45 лет	46 и старше	
Двигательная сфера (парезы, параличи)	18,18	12,9	0	13,08
Чувствительная Сфера	45,45	67,77	75,0	60,86
Координация Движений	18,18	12,9	25,0	15,21
Нарушения Зрения	36,36	64,51	75,0	58,69
Тазовые Расстройства	0	0	0	0
Психические Нарушения	0	0	0	0
Когнитивные расстройства	18,18	12,9	25	15,21
Поражения черепно-мозговых нервов	27,27	19,35	50,0	23,91

Поражения периферических нервов	0	0	0	0

Чувствительные нарушения являлись наиболее частым нарушением, что отмечалось у 60,86 % пациентов. Зрительные нарушения несколько уступают чувствительной сфере, составляя 58,69%. Отмечено, что у 7 больных (15,21%) – имелись нарушения координации движений и нарушения когнитивных функций. Двигательные расстройства выявлены у 13,08% пациентов, по центральному типу с умеренно выраженной мышечной спастичностью, появлением патологических стопных рефлексов. Поражения черепно-мозговых нервов отмечено у 23,91%, сопровождались жалобами по типу вестибулокохлеарного синдрома (головокружение, двоение предметов), нистагм у 5 пациентов (54,53%). Тазовые расстройства, поражения периферических нервов и психических расстройств не было выявлено. Доля больных из ряда указанных нарушений увеличивается у большинства с увеличением их возраста и стажа заболевания.

Таким образом, у пациентов клиническим изолированным синдромом ведущим расстройством являются нарушения чувствительной сферы (60,86%) и нарушения зрения (58,69%). У 7 пациентов (15,21%) выявлены нарушения связанные с координацией движения и когнитивные расстройства. Поражения черепно-мозговых нервов отмечено у 23,91%, у 4 (13,08%) пациентов отмечены двигательные нарушения.

Оценка тяжести заболевания (шкале инвалидизации) представлена в таблице 17.

Таблица 17

Распределение больных с разными формами РС по степени выраженности функциональных нарушений, %.

Группа	Степень функциональной недостаточности (по шкале EDSS, балл).		
	до 1	1-3	3,5-5,5
КИС	56,52	36,98	6,5

У пациентов с КИС отсутствовали признаки неврологических расстройств у 26 человек (56,52%); незначительные неврологические нарушения отмечались у 17 больных (36,98%); умеренные – у 3 человек (6,5%).

Со стороны офтальмологических проявлений болевой синдром в области глазного яблока при его подвижности наблюдался у 24 пациентов в анамнезе (52,17%), двоение у 10 пациентов (21,17%), затуманивание и мерцание предметов у 5 пациентов (10,86%).

Офтальмоскопическая картина глазного дна не выявила патологических изменений у 30 больных (65,21%) с КИС (таблица 18).

Таблица 18

Офтальмоскопические изменения на глазном дне у больных КИС.

Признак	КИС (n=46)
Бледность ДЗН	14 (30,4%)
Гиперемия ДЗН	2 (4,34%)
Стушеванность границ ДЗН	0 (0%)
Сглаживание экскавации	3 (6,5%)
Проминирование сосудистого пучка	3 (6,46%)
Щелевидные дефекты в сетчатке	5 (10,86%)
Отсутствие изменений на глазном дне	30 (65,21%)

Полученные данные указывают, что наиболее распространенный офтальмоскопический признак у больных КИС на глазном дне – бледность диска зрительного нерва у 14 пациентов (30,4%), гиперемия диска зрительного нерва у 2 пациентов (4,34%).

Таблица 19

Острота зрения без коррекции и с коррекцией у больных КИС.

Параметры		КИС (n=46)	Контроль (n=105)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий р
Острота зрения б/к	OD	0,44±0,05	0,60±0,04	4,9	<0,05
	OS	0,35±0,05		6,2	<0,05
Автореф рактоме трия	OD	-0,96±0,32	-1,25±0,19	1,9	>0,05
	OS	-0,87±0,33		2,4	<0,05
Острота зрения с/к	OD	0,76±0,03	0,90±0,01	2,2	<0,05
	OS	0,73±0,05		2,8	<0,05

Согласно результатам проверки остроты зрения, у 11 пациентов (23,91%) была острота зрения 1,0. У 10 больных (21,7%) была острота зрения с полной коррекцией колебалась от 0,01 до 0,1 включительно, что обусловлено атрофическими изменениями зрительного нерва после перенесенного оптического неврита. У основной части больных (54,34%) острота зрения находилась в пределах от 0,2 до 0,9. Периметрия на цвета была проведена у 33 больных с КИС (таблица 20).

Таблица 20

Периметрия на цвета в норме и у больных КИС  
(сумма градусов по 8 меридианам).

Поле зрения	КИС (n=33)	В контроле (n=105)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий р
Белый	524,85±1,31	524,74±0,48	0,36	>0,05
Красный	245,30±1,63	249,73±0,48	2,55	<0,05
Зеленый	165,30±2,10	169,74±0,47	2,13	<0,05

Полученные данные показывают, что у больных КИС сужение полей зрения достоверно наблюдается на красный и зеленый цвет.

Было проведено расчет чувствительности и специфичности метода периметрии на цвета.

Полученные данные показывают, что чувствительность метода периметрии на красный цвет составила 53,49%, специфичность метода достигла 81,03%. Чувствительность метода периметрии на зеленый цвет 33,33%, специфичность метода составила 75,10%.

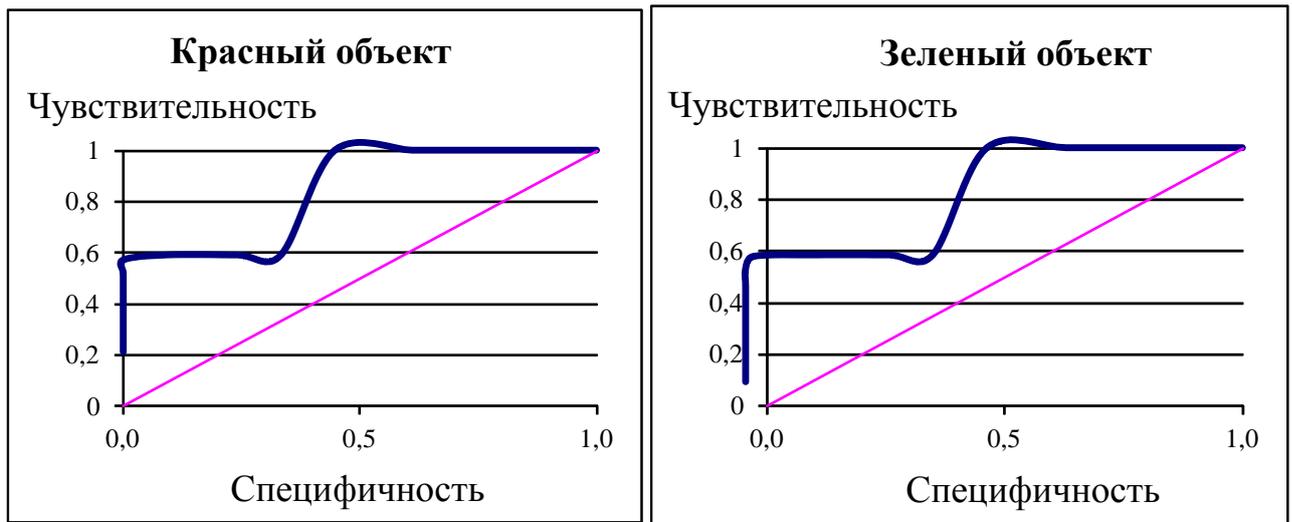


Рис. 14. ROC-кривая для теста периметрии на красный объект у больных КИС.

Полученная модель для теста периметрии на красный и зеленый объект характеризуется хорошим качеством (площадь под кривой AUC = 70,2% и AUC = 71,3%).

Таким образом, у пациентов с КИС отсутствовали признаки неврологических расстройств у 26 человек (56,52%); незначительные неврологические нарушения отмечались у 17 больных (36,98%); умеренные – у 3 человек (6,5%). У больных КИС в большей степени отсутствовали офтальмоскопические изменения глазного дна по сравнению с больными РС (65,20% по сравнению с 56,3%). Наиболее распространенный признак изменения глазного дна у больных КИС: бледность диска зрительного нерва, сглаживание физиологической экскавации и проминирование сосудистого пучка. Исследование свето- и цветочувствительности с помощью периметрии выявило достоверное сужение

суммарного поля зрения на красный и зеленый цвет и не выявило сужение на белый объект.

### **3.4. Результаты неврологических и офтальмологических исследований у больных оптическим невритом**

Всего было обследовано 52 пациента с острым оптическим невритом.

Со стороны неврологического статуса патологических изменений не было найдено. Болевой синдром отмечался у 49 пациентов 94,23%. Офтальмоскопически на глазном дне отмечались: слабая гиперемия диска зрительного нерва, границы ступеваны, отсутствие физиологической экскавации диска зрительного нерва, проминирование сосудистого пучка зрительного нерва.

Таблица 21

Офтальмоскопические изменения на глазном дне у больных ОН.

Признак	ОН (n=52)	Парный глаз (n=52)
Бледность ДЗН	0 (0,0%)	18 (34,61%)
Гиперемия ДЗН	21 (40,38%)	3 (5,76%)
Ступеванность границ ДЗН	23 (44,23%)	1 (1,9%)
Сглаживание экскавации	32 (61,53%)	8 (15,38%)
Проминирование сосудистого пучка	32 (61,53%)	2 (3,8%)
Щелевидные дефекты в сетчатке	7 (13,46%)	4 (7,7%)
Отсутствие изменений на глазном дне	20 (38,46%)	26 (50%)

Полученные данные указывают, что наиболее распространенный офтальмоскопический признак у больных ОН на глазном дне – сглаживание экскавации и проминирование сосудистого пучка (у 61,53% больных). Отсутствие изменений на глазном дне наблюдалось у 38,46% больных на стороне поражения ОН и у 50% больных в парном глазу. В парном глазу наиболее распространенный офтальмоскопический признак – бледность диска зрительного нерва (34,61%).

Таблица 22

## Острота зрения без коррекции и с коррекцией по группам

Группы пациентов	Острота зрения б/к и с/к		Острота зрения б/к и с/к	
	ОН		Парный глаз	
ОН, n=52	0,35±0,06	0,43±0,06	0,43±0,06	0,55±0,06
Контроль, n=105	0,60±0,04		0,90±0,01	

Исследование остроты зрения показало, что у 17 больных на стороне поражения была выявлена острота зрения 1,0 (у 32,69% больных), из них у 10 больных (19,23%) без коррекции и у 7 больных (13,46%) с полной миопической коррекцией. Среднее значение миопической рефракции составило  $-1,05 \pm 0,24$  Дптр на стороне поражения, в парном интактном глазу  $-0,87 \pm 0,20$  (разница между глазами не достоверна,  $t=0,39; p>0,05$ ). У 18 больных на стороне ОН острота зрения не превышала 0,1 с полной коррекцией (34,61%).

В парном интактном глазу у 15 больных была острота зрения 1,0 (28,84%) из них у 8 больных (15,38%) без коррекции и у 7 (13,46%) с миопической коррекцией. У 2 больных (5,7%) в парном глазу острота зрения составила с полной коррекцией 0,1.

Периметрия была проведена у 36 больных с оптическим невритом.

Таблица 23

Периметрия на цвета в норме и у больных ОН (больной глаз),  
(сумма градусов по 8 меридианам).

Поле зрения	ОН (n=36)	В контроле (n=105)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий р
Белый	480,56±6,96	524,74±0,48	6,5	<0,05
Красный	203,89±6,54	249,73±0,48	6,95	<0,05
Зеленый	111,11±6,37	169,74±0,47	9,3	<0,05

Полученные данные показывают, что у больных острым ОН достоверно сужены поля зрения на белый, красный и зеленый цвет.

Таблица 24

Периметрия на цвета в норме и у больных ОН (парный глаз).  
(сумма градусов по 8 меридианам).

Поле Зрения	ОН (n=36)	В контроле (n=105)	Критерий Стьюдента	Вероятность различий р
Белый	521,86±2,51	524,74±0,48	1,1	>0,05
Красный	245,67±2,34	249,73±0,48	1,3	>0,05
Зеленый	163,53±2,87	169,74±0,47	2,3	<0,05

Полученные данные показывают, что у больных ОН в парном глазу достоверно сужены поля зрения на зеленый цвет.

Проведен ROC-анализ для метода периметрии на цвета.

Согласно расчетам чувствительность метода периметрии на белый цвет составила 53,49%, специфичность метода достигла 81,03%. Чувствительность метода периметрии на красный цвет составила 96,43%, специфичность метода достигла 96,30%. Чувствительность метода периметрии на зеленый цвет близка к 100,0%, специфичность метода достигла 97,21% (рис.15).

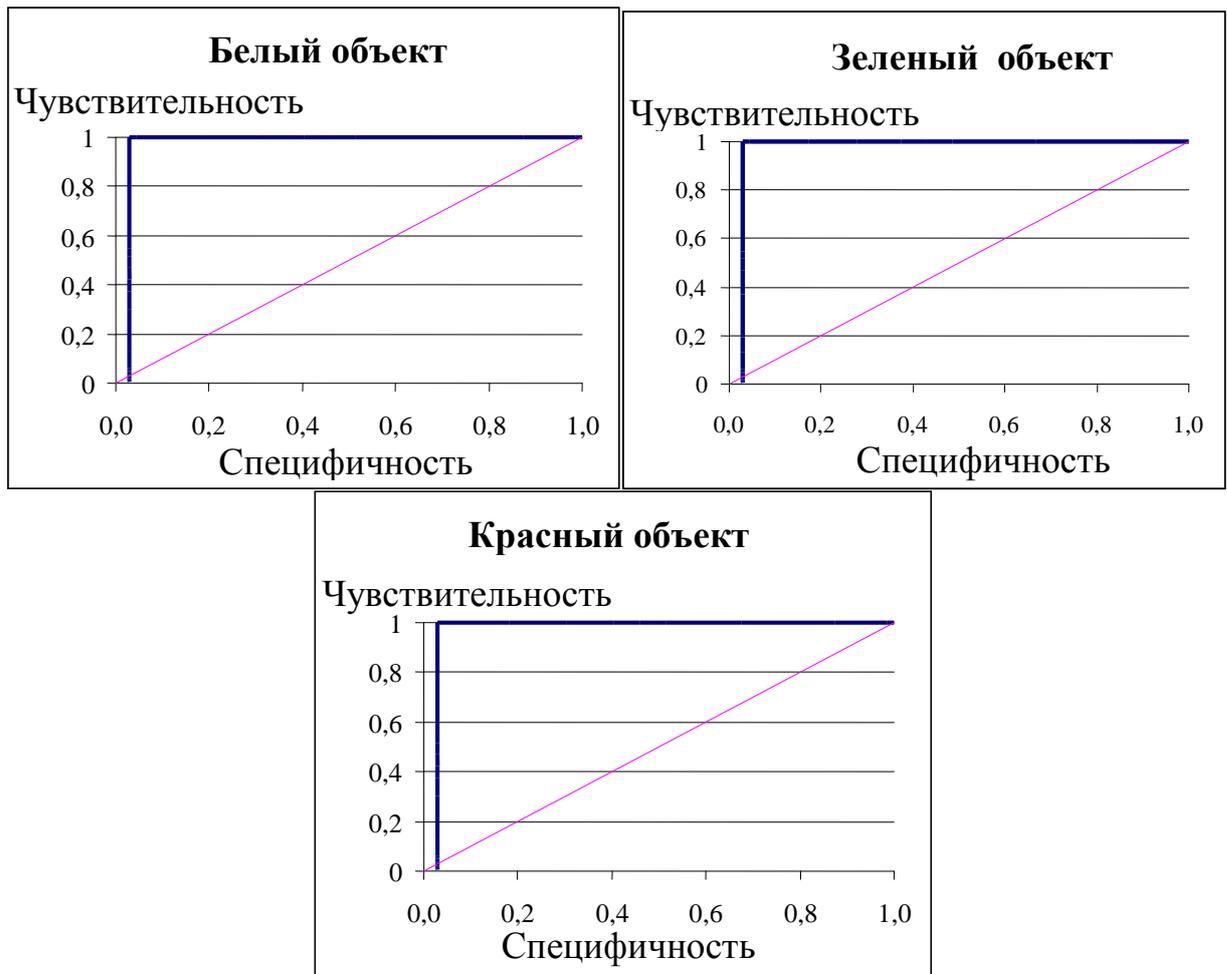


Рис. 15. ROC-кривая для теста периметрии на белый, красный и зеленый объект у больных ОН.

Полученная модель для теста периметрии на белый и красный объект характеризуется высоким качеством (площадь под кривой  $AUC = 96,9\%$ ). Для теста периметрии на зеленый объект характеризуется высоким качеством (площадь под кривой  $AUC = 97,1\%$ ).

## Резюме

Таким образом, традиционная офтальмологическая диагностика включающая офтальмоскопию глазного дна, визометрию, периметрию на цвета выявила ряд патологических изменений у больных РС, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом. Болевой синдром за глазом и при движении глазных яблок являлся основной и ведущей жалобой пациентов (при РС в 76,31% случаях, при КИС 52,17%, при ОН в 94,23%). Данные визометрии указывают на достаточно высокие зрительные функции у больных РС без неврита в анамнезе (правый и левый глаз с коррекцией  $0,82 \pm 0,02$  и  $0,67 \pm 0,02$ ) и с невритом в анамнезе (правый и левый глаз с коррекцией  $0,52 \pm 0,06$  и  $0,58 \pm 0,06$ ). У больных с клиническим изолированным синдромом правый и левый глаз с коррекцией  $0,76 \pm 0,03$  и  $0,73 \pm 0,05$ . При остром оптическом неврите визометрия для правого глаза составила без коррекции  $0,36 \pm 0,06$  с коррекцией  $0,43 \pm 0,06$  и для левого глаза без коррекции  $0,48 \pm 0,06$  с коррекцией  $0,55 \pm 0,06$ .

Результаты офтальмоскопии выявили, что у 52,63% больных РС отсутствовали признаки изменения глазного дна. Наиболее распространенным офтальмоскопическим признаком на глазном дне было сглаживание физиологической экскавации у 35,96% больных РС, щелевидные дефекты сетчатки у 34,21% больных РС, побледнение ДЗН височной половины наблюдали у 28,07%, проминирование сосудистого пучка у 26,31% больных РС.

У больных КИС офтальмоскопические изменения глазного дна отсутствовали в 65,21%. Наиболее распространенный офтальмоскопический признак у больных КИС на глазном дне – бледность диска зрительного нерва (у 30,4% больных).

У больных ОН отсутствие изменений на глазном дне наблюдалось у 38,46% больных на стороне поражения ОН и у 50% больных в парном глазу. Наиболее распространенный офтальмоскопический признак на стороне больного глаза – сглаживание экскавации и проминирование сосудистого пучка (у 61,53% больных). В парном глазу наиболее распространенный офтальмоскопический признак – бледность диска зрительного нерва (34,61%).

Периметрия на цвета выявило достоверное снижение суммарного поля зрения на красный и зеленый цвет выявлено во всех группах, особенно выражено у больных острым оптическим невритом.

Изменения поля зрения на красный цвет отмечено у 57,14% больных РС ( $245,69 \pm 0,86$  градусов по сравнению с контролем  $249,73 \pm 0,48$  ( $t=4,10$ ;  $p<0,05$ ). Изменения поля зрения на зеленый цвет отмечено у 64,32% больных РС ( $161,52 \pm 0,79$  градусов по сравнению с контролем  $169,74 \pm 0,47$  ( $t=8,93$ ;  $p<0,05$ ). Периметрия на цвета у больных РС являлась высокочувствительным методом (доля истинноположительных результатов на красный цвет достигает 95,45%, на зеленый 97,06%). Однако специфичность метода достаточно низкая, достигая на красный цвет 54,34% ( $AUC=75,6\%$ ) и на зеленый цвет 59,31% ( $AUC=72,8\%$ ).

Исследование свето- и цветоочувствительности у больных КИС с помощью периметрии выявило достоверное сужение суммарного поля зрения на красный цвет отмечено у 63,36% больных ( $245,30 \pm 1,63$ ) и на зеленый у 51,51% больных ( $165,30 \pm 2,10$ ). Чувствительность и специфичность метода периметрии на красный цвет составила соответственно 53,49% и 81,03% ( $AUC = 70,2\%$ ); на зеленый цвет максимальная чувствительность метода составила 33,33%, специфичность 75,10% ( $AUC = 71,3\%$ ).

У больных с ОН исследование свето- и цветоочувствительности выявило достоверное снижение полей зрения у всех больных на белый объект, зеленый и красный. Наиболее выражено снижение на зеленый цвет  $111,11 \pm 6,37$  ( $t=9,3$ ;  $p<0,01$ ), слабее на красный цвет  $203,89 \pm 6,54$  ( $t=6,95$ ;  $p<0,01$ ) и белый цвет  $480,56 \pm 6,96$  ( $t=6,5$ ;  $p<0,01$ ). Чувствительность и специфичность для белого цвета составила 81,53% и 56,04%; для красного цвета 72,1% и 94,33%; для зеленого цвета 87,4% и 64,45%.

Также, проведенный анализ показал, что среди больных РС преобладают женщины; подавляющее большинство пациентов – лица трудоспособного возраста. Разнообразие неврологических проявлений заболевания и выраженность у большинства больных двигательных, зрительных и чувствительных нарушений делают раннюю диагностику РС затруднительной. Все вышеуказанное доказывает необходимость разработки для данного контингента пациентов системы методов

ранней диагностики, которая позволила приступить к раннему лечению РС и, в итоге, улучшить качество жизни пациентов, обеспечив не только медико-социальный, но и экономический эффект.

#### **ГЛАВА 4. ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫХ СКЛЕРОЗОМ, КЛИНИЧЕСКИМ ИЗОЛИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ И ОПТИЧЕСКИМ НЕВРИТОМ**

В настоящее время МРТ головного мозга является основным методом диагностики нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях, однако, проведение его является дорогостоящим методом и нередко назначается уже на поздних стадиях заболеваний. Для раннего выявления демиелинизирующих процессов центральной нервной системы перспективным является проведение ОКТ сетчатки, направленное на измерение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной зоны, а также непосредственно исследование толщины ганглионарного слоя сетчатки парамакулярной области [80, 110, 140, 143, 153, 162, 170, 176].

Целью нашего исследования явилось выявление особенностей СНВС перипапиллярной зоны у больных демиелинизирующими заболеваниями, оптическими невритами и пациентов с клиническим изолированным синдромом (КИС) и сравнение этих изменений с контрольной группой здоровых лиц.

Всего было обследовано 317 пациентов, которые подразделялись на 4 группы. Контрольная группа включала 105 здоровых лиц; вторая группа - 114 пациентов с РС, подтвержденного заключением МРТ головного мозга; третья группа 46 пациентов с КИС, подтвержденного заключением МРТ головного мозга; четвертая группа 52 пациента с ОН без патологических изменений на МРТ головного мозга.

Всем пациентам проводили исследование ОКТ сетчатки с использованием одного и того же протокола.

#### 4.1. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки в группе контроля

Общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) в контрольной группе находилась в пределах от 62 до 119 мкм, в среднем  $95,81 \pm 0,51$  мкм (рис.16).

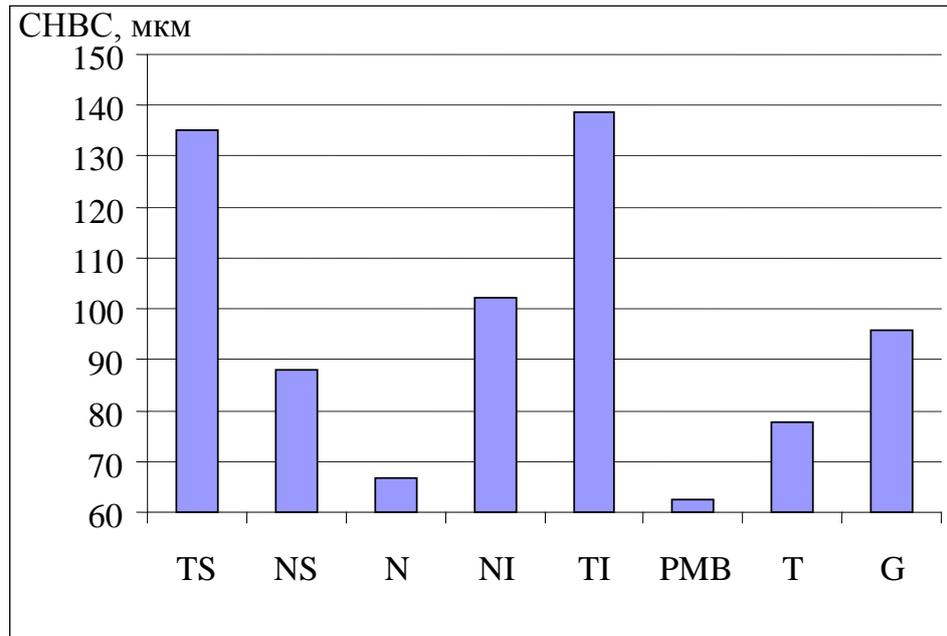


Рис.16. Средние значения СНВС в контрольной группе

В сегменте TS толщина слоя нервных волокон менялась от 115 до 161 мкм, составив в среднем  $135,25 \pm 0,90$  мкм. В сегменте NS толщина СНВС менялась от 67 до 134 мкм, составив в среднем  $88,00 \pm 0,89$  мкм. В носовом сегменте (N) толщина СНВС находилась в пределах от 53 до 101 мкм, составив в среднем  $66,65 \pm 0,66$  мкм. В нижнем носовом сегменте (NI) толщина СНВС варьировала от 65 до 164 мкм, составив в среднем  $102,00 \pm 1,34$  мкм. В нижнем височном сегменте (TI) толщина СНВС менялась от 72 до 190 мкм, составив в среднем  $138,56 \pm 1,84$  мкм. Толщина сегмента папилломакулярного пучка (PMB) колебалась от 44 до 84 мкм, составив в среднем  $62,58 \pm 0,66$  мкм. Височный сегмент (T) менялся по толщине от 60 до 103 мкм, составив в среднем  $77,61 \pm 0,65$  мкм.

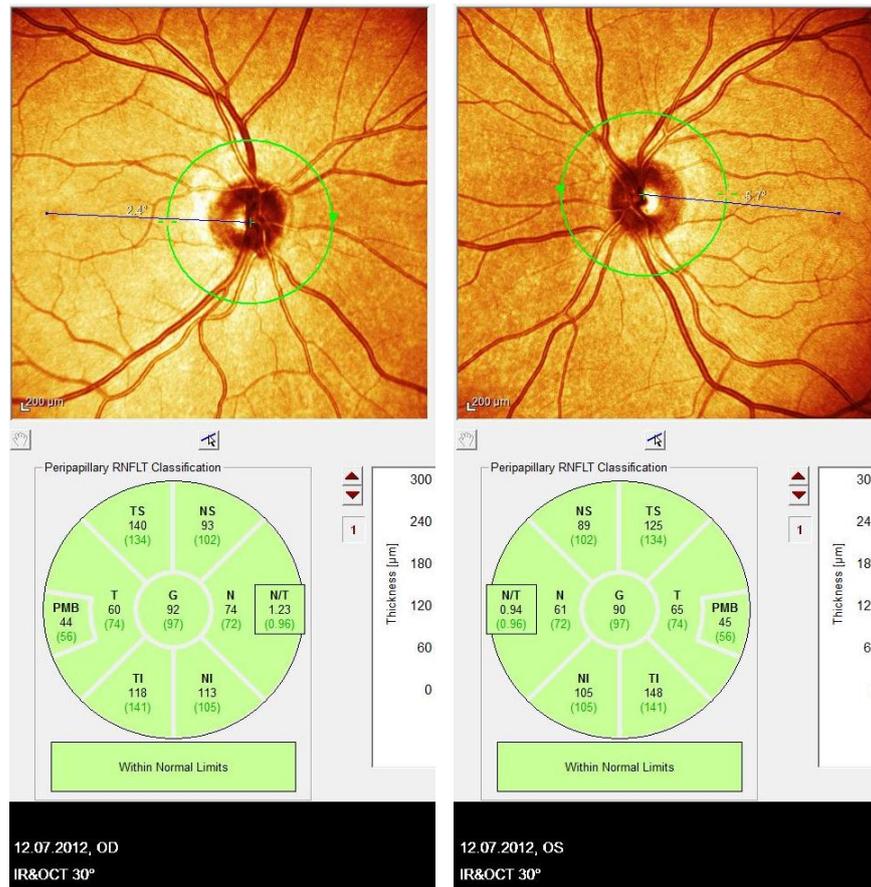


Рис.17. ОКТ перипапиллярной зоны сетчатки пациента Б., 32 г. контрольной группы (правый и левый глаз)

Для определения возможного влияния возраста на толщину слоя нервных волокон сетчатки был проведен корреляционный анализ.

Таблица 25

Корреляция между возрастом и показателем СНВС по сегментам в контрольной группе (оба глаза).

СНВС, мкм	Корреляция, R	Достоверность, p
TS	-0,15	0,09
NS	-0,09	0,17
N	-0,02	0,76
NI	-0,04	0,55
TI	-0,1	0,12
PMB	-0,06	0,33
T	-0,05	0,39
G	-0,09	0,17

В контрольной группе не было выявлено достоверной зависимости толщины СНВС от возраста пациентов.

Для определения возможного влияния миопических изменений глаза на толщину слоя нервных волокон сетчатки был проведен корреляционный анализ. В группе было 53,4% пациента с миопией, степень которой составила от -0,5 до -3,5 Дптр. Острота зрения составила без коррекции в среднем  $0,60 \pm 0,04$ , с коррекцией  $0,90 \pm 0,01$ ; степень миопии  $-0,85 \pm 0,08$  Дптр.

Таблица 26

Корреляция между остротой зрения и показателем толщины СНВС по сегментам в контрольной группе (оба глаза).

СНВС, мкм	Корреляция, R	Достоверность, p
TS	0,096	0,16
NS	0,093	0,17
N	0,060	0,38
NI	0,04	0,4
TI	0,021	0,75
PMB	0,10	0,09
T	0,12	0,066
G	0,02	0,76

В результате, не было найдено зависимости среднего значения толщины слоя нервных волокон сетчатки от степени рефракции ( $r(G)=0,02$ ;  $p=0,76$ ). Дополнительно были выделены две подгруппы: первая подгруппа включила 57 пациентов (114 глаз) с двусторонней миопией, вторая подгруппа включила 45 пациентов (90 глаз) с эметропией на оба глаза. Было проведено сравнительное исследование между группами по секторам.

В результате, в группе с миопией, степень миопии которой колебалась от -0,5 до -3,5; среднее значение составило  $-1,49 \pm 0,15$  Дптр; общая толщина СНВС (G) менялась от 84 до 119 мкм, составив в среднем  $94,96 \pm 0,92$  мкм, в сравнительной группе с эметропией СНВС (G) находилась в пределах от 83 до 116 мкм, составив в среднем  $96,32 \pm 0,80$  мкм (разница между группами не достоверна  $t=1,35$ ;  $p>0,05$ ).

Сравнительное исследование значения СНВС между группой пациентов с миопией и пациентами с эмметропией по обоим глазам.

N=57 (114 глаз) миопия СНВС, мкм		N= 45 (90 глаз) без миопии СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность, p
TS	136,80±1,20	135,15±1,38	0,71	>0,05
NS	88,12±0,92	87,61±1,71	0,31	>0,05
N	67,37±0,91	65,33±1,00	0,96	>0,05
NI	100,32±1,76	106,00±1,97	1,59	>0,05
TI	139,35±2,08	140,95±3,07	0,27	>0,05
PMB	60,71±0,90	62,74±1,05	1,13	>0,05
T	77,11±0,82	77,91±1,09	0,44	>0,05
G	94,93±0,63	96,32±0,80	0,25	>0,05

В группе с миопией толщина слоя нервных волокон в сегменте TS менялась от 115 до 167 мкм, в среднем 136,80±1,20 мкм, больше, чем в сравнительной подгруппе (от 115 до 164 мкм, в среднем 135,15±1,38 мкм), однако разница между группами не достоверна (t=0,71; p>0,05). В сегменте NS толщина СНВС менялась у пациентов с миопией от 67 до 108 мкм, в среднем 88,12±0,92 мкм, что незначительно больше, чем в сравнительной подгруппе (СНВС менялся от 67 до 134 мкм; разница не достоверна t=0,31; p<0,05). В носовом сегменте (N) толщина СНВС находилась в пределах от 57 до 101 мкм, в среднем 67,37±0,91 мкм, также несколько больше чем в сравнительной подгруппе (изменение СНВС от 53 до 92 мкм, в среднем 65,33±1,00 мкм; разницы между глазами не выявлено). В нижнем носовом сегменте (NI) толщина СНВС варьировала от 65 до 155 мкм, в среднем 100,32±1,76 мкм, что меньше, чем в сравнительной подгруппе (колебание СНВС от 71 до 164 мкм, в среднем 106,00±1,97 мкм), однако разницы между группами не получено. В нижнем височном сегменте (TI) толщина СНВС при миопии менялась от 72 до 175 мкм в среднем 139,35±2,08 мкм, меньше чем в сравнительной подгруппе (от 75 до 190 мкм, в среднем 140,95±3,07 мкм) без достоверных отличий. Толщина сегмента папилломакулярного пучка (PMB)

колебалась от 39 до 77 мкм, в среднем  $60,71 \pm 0,90$  мкм, меньше чем в сравнительной подгруппе (от 47 до 84 мкм, в среднем  $62,74 \pm 1,05$  мкм) разницы достоверной не выявлено. Височный сегмент (Т) менялся по толщине от 60 до 93 мкм в среднем  $77,11 \pm 0,82$  мкм, что несколько меньше, чем в сравнительной подгруппе (от 62 до 103 мкм,  $77,91 \pm 1,09$  мкм) без достоверных отличий.

В результате между подгруппой пациентов со слабой миопией и подгруппой с эмметропией нет значимой разницы между толщиной слоя нервных волокон по секторам.

Таким образом, общее среднее значение СНВС в контрольной группе составило в среднем  $95,81 \pm 0,51$  мкм. В нашей группе не выявлено зависимости толщины СНВС от миопии слабой степени и возраста пациентов.

#### **4.2. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки у больных рассеянным склерозом**

В группе пациентов с РС острота зрения правого глаза составила без коррекции в среднем  $0,47 \pm 0,02$ , с коррекцией  $0,82 \pm 0,02$ , степень миопии составила в среднем  $-0,95 \pm 0,19$  Дптр. Острота зрения левого глаза составила без коррекции  $0,44 \pm 0,03$ , с коррекцией  $0,67 \pm 0,02$  степень миопии составила в среднем  $-0,82 \pm 0,12$  Дптр (разница между степенью миопии правого и левого глаза не достоверна  $t=0,77$ ;  $p>0,05$ ).

Общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) у больных рассеянным склерозом находилась в пределах от 41 мкм до 108 мкм, в правом глазу в среднем  $82,14 \pm 1,38$  мкм и в левом  $82,58 \pm 1,49$  мкм (разница между глазами не достоверна:  $t=0,01$ ;  $p>0,05$ ). Сравнительная оценка толщины СНВС по секторам, достоверность различий которых по сравнению с контролем приведена ниже в таблице 28.

Средние значения СНВС больных рассеянным склерозом и в контроле  
(правый глаз).

	Больные РС СНВС, мкм	Контроль СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность, p
TS	113,72±2,14	135,25±0,90	7,43	<0,01
NS	90,37±2,10	88,00±0,89	0,29	>0,05
N	64,27±1,47	66,65±0,66	1,37	>0,05
NI	92,83±2,40	102,00±1,34	3,73	<0,01
TI	121,78±2,59	138,56±1,84	2,92	<0,01
PMB	43,37±1,07	62,58±0,66	15,11	<0,01
T	56,60± 1,42	77,61±0,65	12,17	<0,01
G	82,14± 1,38	95,81±0,51	7,72	<0,01

Из данных таблицы видно, что общая величина слоя нервных волокон сетчатки СНВС (G) перипапиллярной зоны у больных рассеянным склерозом достоверно тоньше по сравнению с контролем ( $t= 6,6$ ;  $p<0,01$ ). Отмечено достоверное истончение в височных и верхневисочных сегментах (T, TS), в меньшей степени в верхнем и нижненосовом сегментах (NI, NS). В тоже время не характерно истончение носового сегмента (N).

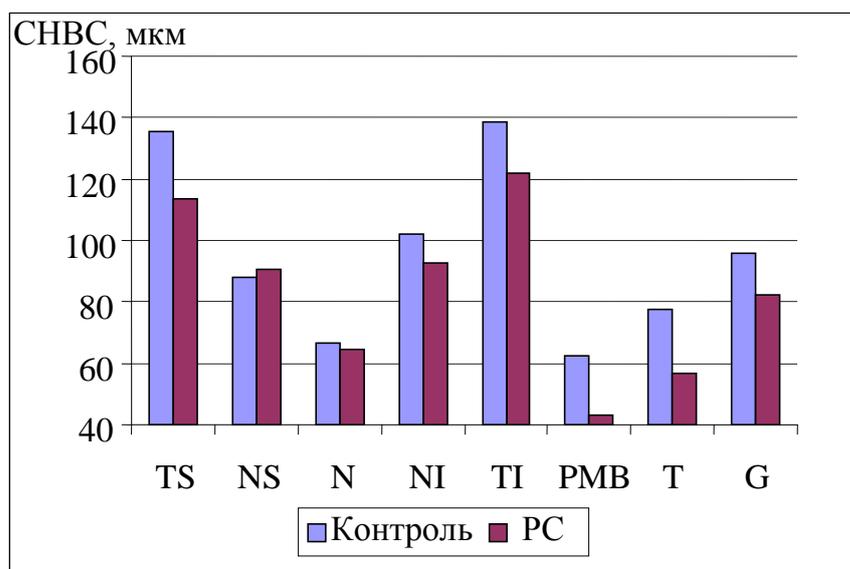


Рис.18. Толщина СНВС в контроле и у больных РС по правому глазу.

Сравнительный анализ по левому глазу показан в таблице 29.

Средние значения СНВС больных рассеянным склерозом и в контроле  
(левый глаз).

	Больные РС СНВС, мкм	Контроль СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность, p
TS	114,23±2,28	135,25±0,90	9,28	<0,01
NS	96,15±2,05	88,00±0,89	1,26	>0,05
N	63,30±1,42	66,65±0,66	1,95	>0,05
NI	94,82±2,08	102,00±1,34	1,77	>0,05
TI	123,18±2,49	138,56±1,84	6,19	<0,01
PMB	46,57±1,63	62,58±0,66	7,61	<0,01
T	58,12±1,82	77,61±0,65	9,76	<0,01
G	82,58±1,49	95,81±0,51	8,34	<0,01

В левом глазу общая величина нервного слоя сетчатки СНВС (G) перипапиллярной зоны также достоверно истончена, по сравнению с контролем (t= 8,34; p<0,01).

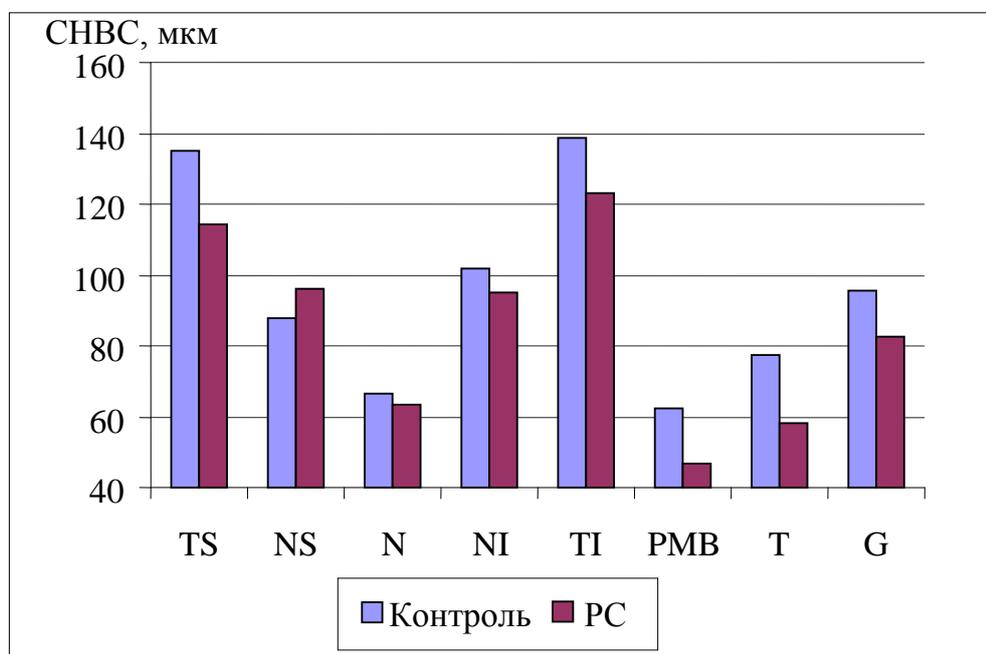


Рис.19. Толщина СНВС в контроле и у больных РС по левому глазу

Истончение характерно для височных, верхних и нижневисочных сегментов (T, TS, TI). Не выявлено истончения в носовых сегментах (N, NI, NS) (рис. 20).

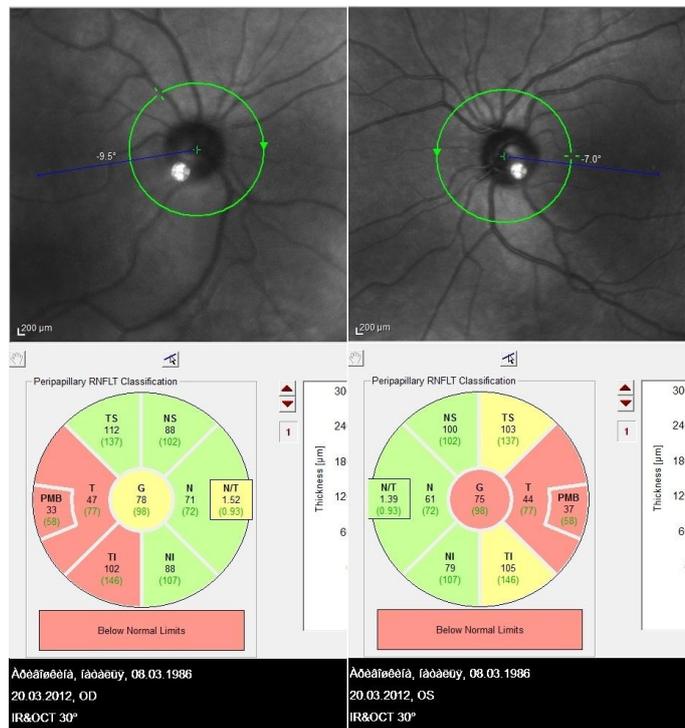


Рис. 20. ОКТ перипапиллярной зоны сетчатки больной А., 36 лет с рассеянным склерозом, ремитирующая стадия (правый и левый глаз)

Характер изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки указывает, что дегенеративные процессы у больных рассеянным склерозом протекают не только в центральной нервной системе, но и в сетчатке глаза, при этом патологический процесс является двусторонним.

Для оценки степени влияния дегенеративных изменений сетчатки на зрительные функции у больных РС была проанализирована корреляция остроты зрения с истончением толщины СНВС (таблица 30).

Корреляция между остротой зрения и показателем толщины СНВС по сегментам у больных рассеянным склерозом.

СНВС, мкм	Корреляция, правый глаз, r	Достоверность, P	Корреляция, левый глаз, r	Достоверность, p
TS	0,42	0,001	0,33	0,013
NS	0,15	0,11	0,15	0,17
N	0,07	0,48	-0,01	0,24
NI	0,09	0,78	0,28	0,016
TI	0,21	0,06	0,26	0,04
PMB	0,26	0,05	0,27	0,06
T	0,34	0,009	0,25	0,012
G	0,30	0,01	0,28	0,02

В результате выявлена слабая положительная корреляция между степенью истончения слоя нервных волокон сетчатки и остротой зрения по обоим глазам ( $r=0,3$ ;  $r=0,28$ ), то есть чем меньше толщина СНВС (G), тем меньше острота зрения. Сравнение по сегментам показало, что выявленная закономерность достоверно наблюдается в T, TS, NI, TI и T сегментах ( $p<0,05$ ), не наблюдается в N, NI сегментах ( $p>0,05$ ). Не получено достоверной корреляции с возрастом ( $r=0,1$ ;  $p=0,11$ ).

Таким образом, у больных рассеянным склерозом толщина слоя нервных волокон составила в правом глазу  $82,14\pm 1,38$  мкм и в левом  $82,58\pm 1,49$  мкм, что достоверно меньше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ( $95,81\pm 0,51$  мкм). Слой нервных волокон сетчатки был тоньше в височных сегментах T, TI, TS ( $p<0,01$ ), что выявлено в обоих глазах и с меньшей достоверностью в верхних и нижних носовых сегментах NI, NS сегментах ( $p<0,05$ ), что отмечалось в одном глазу. В носовом сегменте N не найдено истончения СНВС по сравнению с контролем ( $p>0,05$ ). Выявлена положительная корреляция между толщиной слоя нервных волокон и остротой зрения больных рассеянным склерозом, которая наблюдается преимущественно в височных сегментах по обоим глазам. Полученные данные указывают, что истончение

СНВС в височных сегментах, выявленное с помощью ОКТ, является признаком нейродегенеративного состояния сетчатки у больных РС.

Больные с РС были разделены на две группы: первая группа в анамнезе которой был дебют оптического неврита (одно- или двусторонний) всего 88 пациентов, вторая группа без упоминаний оптического неврита в анамнезе и нарушения зрительных функций - 26 пациентов. Монолатеральный оптический неврит был у 81,8% больных, билатеральный неврит у 19,2% больных.

Таблица 31

Толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярной зоны у пациентов рассеянным склерозом с клиническими признаками оптического неврита в анамнезе и без оптического неврита (для правого глаза).

Сегменты сетчатки	СНВС с ОН, мкм	СНВС без ОН, мкм	Критерий Стьюдента	Достоверность, р
TS	107,29±2,21	117,72±4,68	-2,01	<0,05
NS	88,56±2,23	89,73±4,21	-0,36	>0,05
N	63,58±1,73	63,61±2,93	-0,85	>0,05
NI	90,17±2,81	94,20±5,93	-0,61	>0,05
TI	118,25±5,25	123,11±2,75	-0,82	>0,05
РМВ	38,63±1,51	44,03±1,19	-2,80	<0,05
T	52,25±2,36	58,22±1,43	-2,16	<0,05
G	78,77±2,82	83,37±1,54	-1,43	>0,05

Из таблицы видно, что в подгруппе с клиническими проявлениями оптического неврита у больных рассеянным склерозом отмечается более выраженное истончение нервных волокон сетчатки в височных сегментах (TS, T, РМВ).

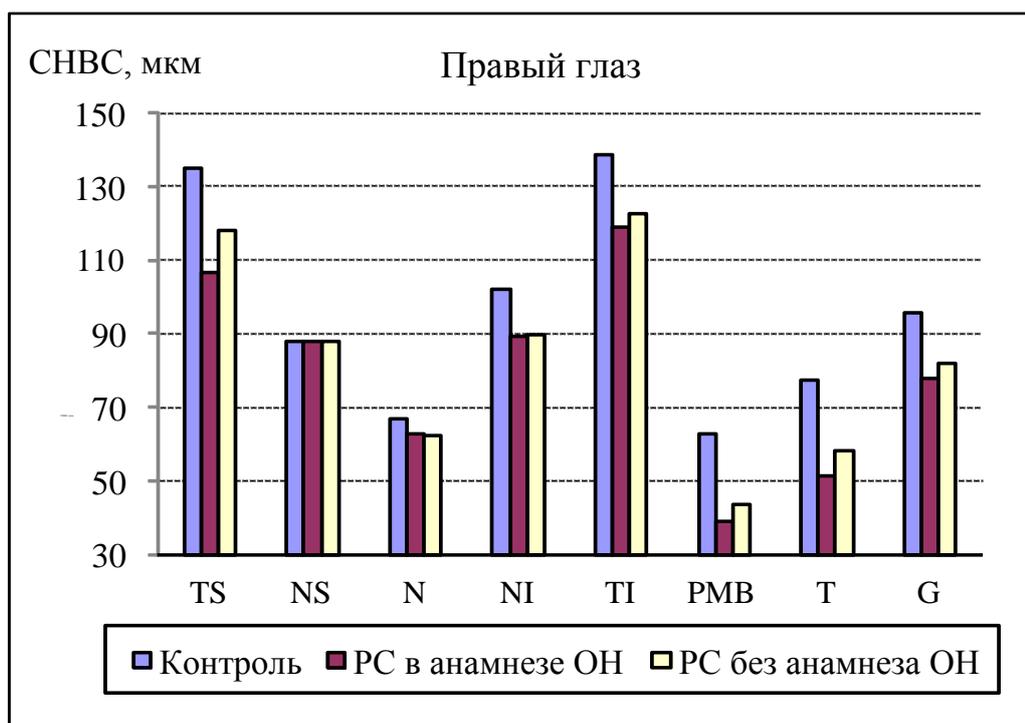


Рис. 21. Толщина СНВС в контроле и у больных РС с наличием в анамнезе оптического неврита и без наличия в анамнезе оптического неврита в правом глазу.

Таблица 32

Толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярной зоны у пациентов рассеянным склерозом с клиническими признаками оптического неврита в анамнезе и без оптического неврита (для левого глаза).

Сегменты сетчатки	СНВС с ОН, мкм	СНВС без ОН, мкм	Критерий Стьюдента	Достоверность, р
TS	104,72	116,65	-2,23	<0,05
NS	89,56	96,83	-1,58	>0,05
N	55,88	64,63	-2,85	<0,05
NI	89,64	96,19	-1,37	>0,05
TI	115,72	124,14	-1,39	>0,05
PMB	40,32	47,41	-2,52	<0,05
T	50,88	59,10	-2,32	<0,05
G	76,27	83,75	-2,20	<0,05

Полученные результаты исследования указывают, что перенесенный оптический неврит у больных рассеянным склерозом более значительно и достоверно истончает нервные волокна сетчатки в

обоих глазах в большинстве сегментов по сравнению с больными без клинических проявлений оптического неврита.

На рисунке показано, что по сравнению с контролем наиболее выражено снижение СНВС в височных сегментах.

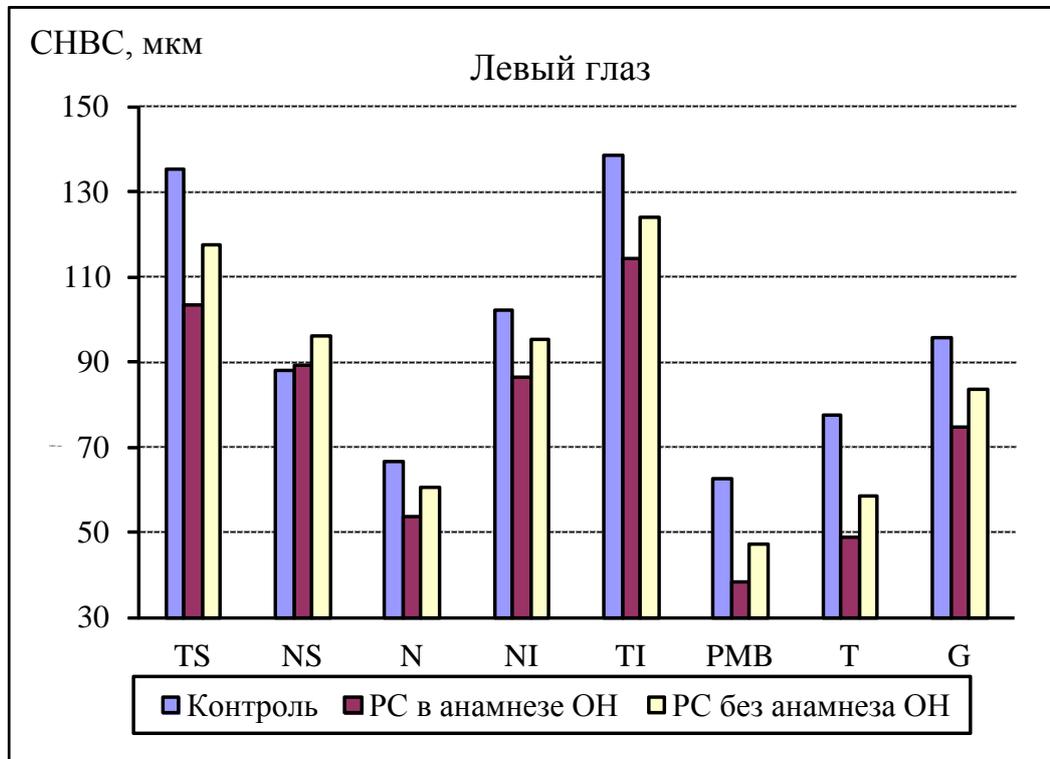


Рис. 22. Толщина СНВС в контроле и у больных РС с наличием в анамнезе оптического неврита и без наличия в анамнезе оптического неврита в левом глазу.

В группе больных рассеянным склерозом был проведен анализ зависимости толщины СНВС от степени функциональной недостаточности (по шкале EDSS), продолжительности заболевания РС, среднего размера очагов и среднего количества очагов в T1 и в T2 режимах.

Степень функциональной недостаточности составила в среднем  $1,92 \pm 0,12$  баллов. Длительность заболевания  $2,70 \pm 0,14$  лет; средний размер очагов в T1 и в T2 режимах  $10,0 \pm 0,27$ ; среднее количество очагов в T1 и в T2 режимах  $13,5 \pm 0,31$ .

Корреляция между средней толщиной СНВС (G) со степенью функциональной недостаточностью (EDSS) и с длительностью заболевания рассеянным склерозом представлены графически на рисунке 23.

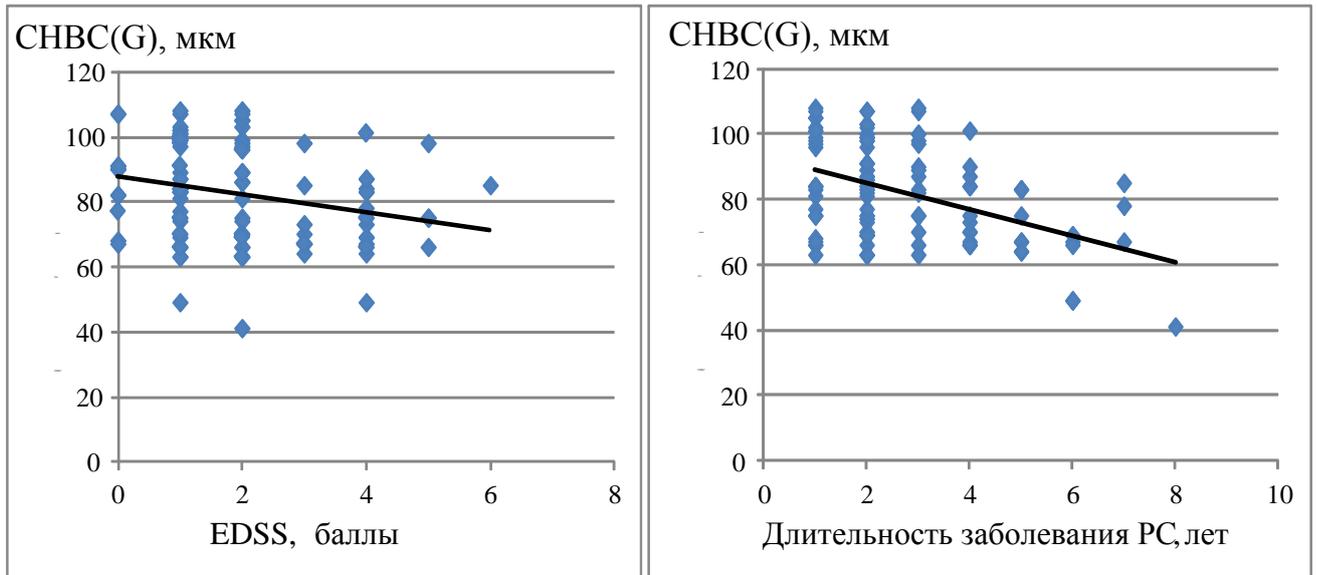


Рис.23. Слева корреляция между СНВС (G) и степенью функциональной недостаточностью (EDSS). Справа корреляция СНВС (G) с длительностью заболевания РС

Из графиков видно, что при нарастании степени неврологического дефицита ( $r=0,26$ ;  $p<0,01$ ) и увеличении стажа заболевания РС ( $r=0,3$ ;  $p<0,01$ ) общая толщина слоя нервных волокон уменьшается. Стаж заболевания в большей степени влияет на степень истончения СНВС.

Для того чтобы выяснить влияние размеров очагов на МРТ головного мозга при РС на степень нейродегенерации сетчатки был проведен корреляционный анализ между толщиной СНВС размерами очагов и распространенностью поражения головного мозга (рисунок 24).

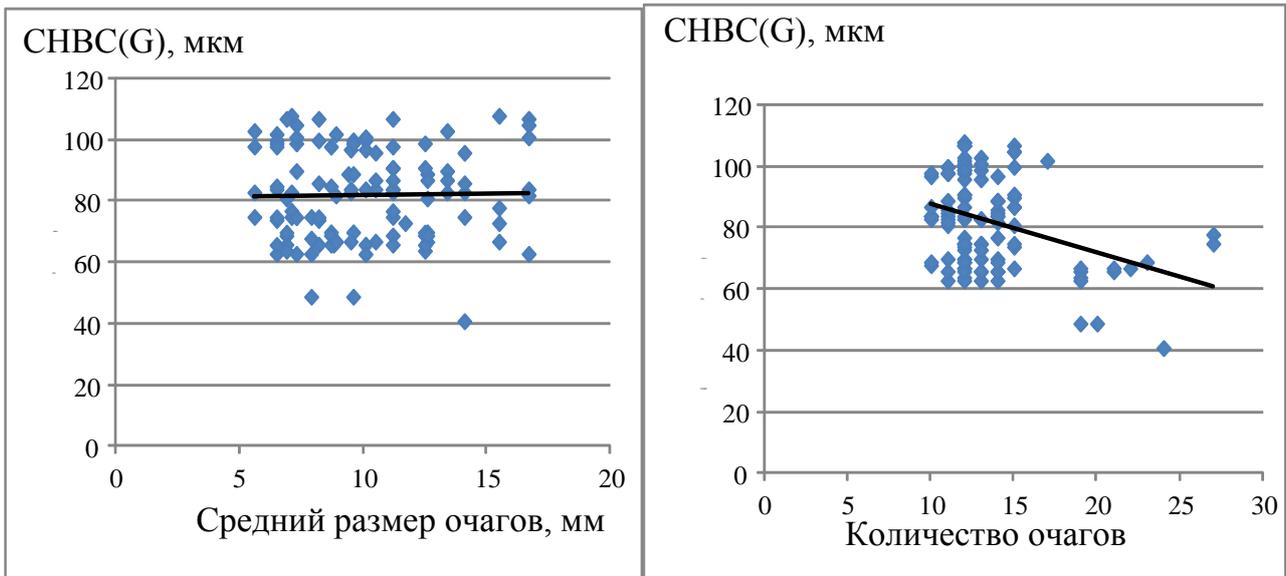


Рис.24. Слева корреляция между СНВС (G) и средним размером очагов. Справа корреляция СНВС (G) с количеством очагов у больных РС

Из графиков видно, что СНВС не зависит от размеров демиелинизирующих очагов головного мозга ( $r=0,08$ ;  $p>0,05$ ) и СНВС уменьшается при увеличении количества очагов поражения головного мозга ( $r=0,20$ ;  $p<0,05$ ).

В результате показано, что СНВС наиболее интенсивно уменьшается в обоих глазах при нарастании стажа РС ( $r=0,30$ ), от распространенности поражения головного мозга ( $r=0,20$ ) и от степени функциональной недостаточности ( $r=-0,26$ ).

Был проведен ROC-анализ диагностического теста ОКТ для достоверно меняющихся сегментов СНВС в общей группе больных РС. Пациенты основной (больные РС) и контрольной группы были объединены в общую группу 219 человек (438 глаз), в результате было подвергнута анализу средняя толщина слоя нервных волокон СНВС (G). В таблице 41 показан пример расчета чувствительности (Se) и специфичности (Sp) согласно формулам (1) и (2).

Соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста  
ОКТ.

Пороговое значение СНВС, мкм	Чувствительность, Se, %	Специфичность, Sp, %	Se+Sp	Se-Sp
82	100	59	159	41
84	97,71	67,1	164,81	30,61
85	95,8	68,81	164,61	26,99
86	93,92	68,97	162,89	24,95
87	89,81	68,68	158,49	21,13
89	83,33	68,18	151,51	15,15
90	81,08	68,77	149,85	12,31
91	80,1	69,23	149,33	10,87
92	73,58	67,7	141,28	5,88
93	72,56	67,26	139,82	5,3
94	66,26	65,13	131,39	1,13
95	55,9	54,67	110,57	1,23
96	54,85	53,24	108,09	1,61
97	54,81	53,97	108,78	0,84
98	54,97	55,17	110,14	0,2
99	52,74	49,45	102,19	3,29
100	51,51	43,84	95,35	7,67
104	52,63	51,28	103,91	1,35
106	52,3	48	100,3	4,3
107	53,32	75	128,32	21,68
108	53,76	100	153,76	46,24

Графически взаимосвязь между чувствительностью и специфичностью можно представить на рисунке 25.

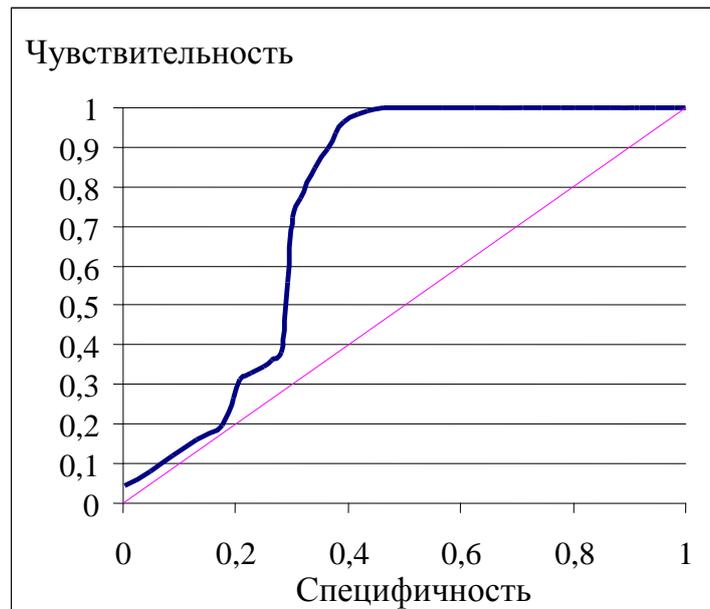


Рис. 25. График чувствительности и специфичности для среднего значения СНВС (G).

Расчеты показали, что полученная модель характеризуется хорошим прогнозом (площадь под кривой AUC =74,9%).

В нашем исследовании чувствительность составляет 97,71%, (максимальное значение  $Se+Sp = 164,81$ ), специфичность - 67,1%.

В результате с наименьшим количеством ошибок можно установить нейродегенеративное состояние при РС в диапазоне значений СНВС (G) между 84 мкм и 94 мкм включительно.

Однако широкий диапазон пороговых значений СНВС (G) не позволяет использовать этот параметр как исключительный критерий диагностики нейродегенерации сетчатки. Необходимо учитывать истончение СНВС по сегментам, в частности в височных сегментах, где СНВС сетчатки достоверно уменьшается не менее чем на  $9,63 \pm 3,68$  мкм и достигает в Т сегменте  $56,60 \pm 1,42$  мкм и  $58,12 \pm 1,82$  мкм; в TS  $113,72 \pm 2,14$  мкм и  $114,23 \pm 2,28$  мкм; в TI  $121,78 \pm 2,59$  мкм и  $123,18 \pm 2,49$  мкм. Исследования иностранных авторов также указывают на истончение височных сегментов характерное для демиелинизирующих процессов

ЦНС, которое максимально в Т сегменте и уменьшается в среднем на 8-24 мкм [170].

Подобным образом проведен ROC-анализ для остальных сегментов перипапиллярной сетчатки, где достоверно снижается среднее значение толщины СНВС.

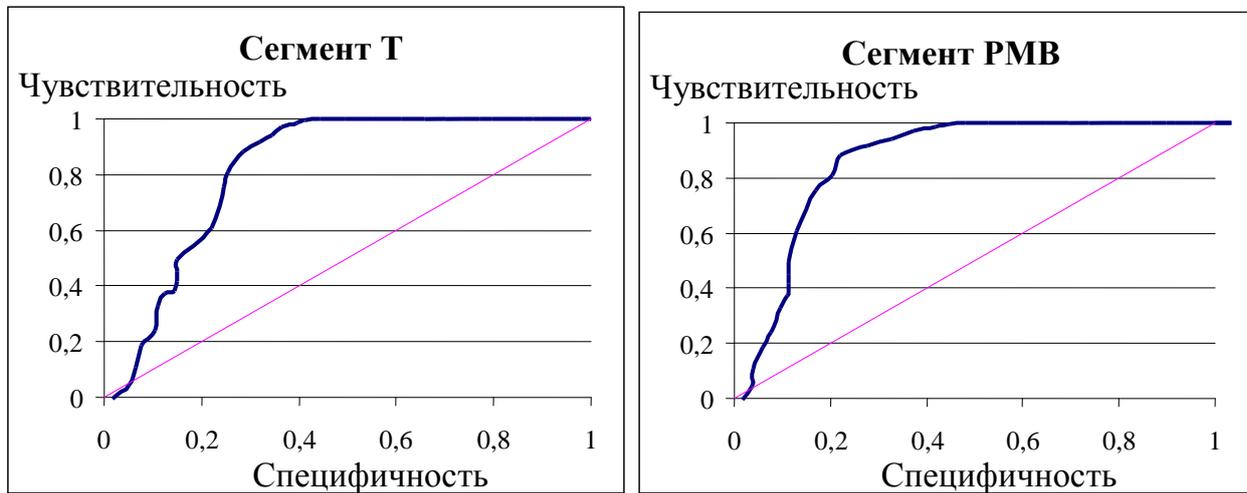


Рис. 26. График чувствительности и специфичности для сегмента Т и для сегмента РМВ у больных РС.

Расчеты показали, что полученная модель характеризуется очень хорошим прогнозом для сегмента Т (площадь под кривой AUC =82,0%) и для сегмента РМВ (площадь под кривой AUC =93,0%). Согласно данным специфичность метода для Т сегмента равна 77,13% (чувствительность 78,05%) при пороговом значении 69 мкм. Чувствительность 84,23% и специфичность метода для РМВ сегмента равна 83,04%.

Для TS сегмента чувствительность метода равна 97,34%, специфичность метода равна 64,47% при пороговом значении 116 мкм. При уменьшении значения теряется специфичность метода и увеличивается вероятность гипердиагностики. Наиболее выражены явления нейродегенерации сетчатки у больных РС при значениях толщины сегмента TS в пределах от 116 мкм до 130 мкм.

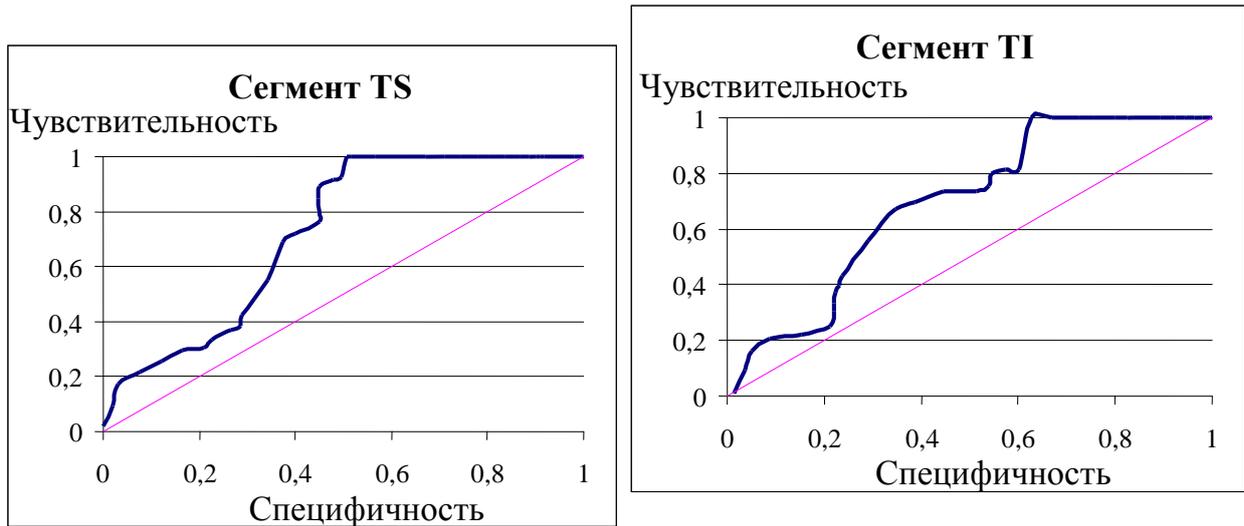


Рис. 27. График чувствительности и специфичности для сегмента TS и TI у больных РС.

Расчеты показали, что полученная модель характеризуется хорошим качеством для сегмента TS (площадь под кривой AUC =72,1%) и средним качеством для сегмента TI (площадь под кривой AUC =65,1%). В случае анализа сегмента TI специфичность несколько ниже, чем при TS сегменте. Согласно расчетам чувствительность метода для сегмента TI составила 72,54%, специфичность - 58,26% (порог 122 мкм).

Таким образом, истончение СНВС было выявлено у 68,42% больных РС, толщина слоя нервных волокон составила в правом глазу  $82,14 \pm 1,38$  мкм и в левом  $82,58 \pm 1,49$  мкм, что достоверно меньше по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов ( $95,81 \pm 0,51$  мкм), и. Слой нервных волокон сетчатки был тоньше в височных сегментах T, TI, TS ( $p < 0,01$ ), что выявлено в обоих глаз и с меньшей достоверностью в верхних и нижних носовых сегментах NI, NS сегментах ( $p < 0,05$ ), что отмечалось в одном глазу. В носовом сегменте N не найдено истончения СНВС по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ). Выявлена положительная корреляция между толщиной слоя нервных волокон и остротой зрения больных рассеянным склерозом, которая наблюдается преимущественно в височных сегментах по обоим глазам. Полученные данные указывают, что истончение СНВС в височных сегментах, выявленное с помощью ОКТ, может являться признаком нейродегенеративного состояния сетчатки при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС.

### 4.3. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки у больных клиническим изолированным синдромом

Общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) у пациентов с КИС находилась в пределах от 53 мкм до 134 мкм, в правом глазу в среднем  $93,97 \pm 3,03$  мкм и в левом  $95,71 \pm 2,22$  мкм (разница между глазами не достоверна:  $t=1,06$ ;  $p>0,05$ ). Сравнительная оценка толщины СНВС по секторам, достоверность различий которых по сравнению с контролем приведена ниже в таблице 34.

Таблица 34

Средние значения СНВС пациентов с КИС (правый глаз).

	КИС n=46 СНВС, мкм	Контроль n=105 СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность p
<b>TS</b>	$122,55 \pm 3,84$	$135,25 \pm 0,90$	2,29	$<0,05$
<b>NS</b>	$82,12 \pm 2,99$	$88,00 \pm 0,89$	2,40	$>0,05$
<b>N</b>	$64,25 \pm 2,57$	$66,65 \pm 0,66$	0,89	$>0,05$
<b>NI</b>	$99,47 \pm 2,62$	$102,00 \pm 1,34$	1,57	$>0,05$
<b>TI</b>	$157,32 \pm 5,10$	$138,56 \pm 1,84$	4,55	$<0,01$
<b>PMB</b>	$63,23 \pm 2,37$	$62,58 \pm 0,66$	0,29	$>0,05$
<b>T</b>	$78,37 \pm 5,02$	$77,61 \pm 0,65$	0,28	$>0,05$
<b>G</b>	$93,97 \pm 3,02$	$95,81 \pm 0,51$	0,34	$>0,05$

В результате, средняя величина слоя нервных волокон сетчатки СНВС (G) перипапиллярной зоны правого глаза у пациентов с КИС не отличается от контроля ( $t=0,18$ ;  $p>0,05$ ). Однако, анализ по секторам выявил, что в сегменте TS отмечено достоверное истончение СНВС ( $t=2,29$ ;  $p<0,05$ ). В то же время в секторе TI слой нервных волокон достоверно толще по сравнению с контролем ( $t=5,81$ ;  $p<0,01$ ). Выявлено также истончение в NS сегменте ( $t=2,40$ ;  $p<0,05$ ). В остальных сегментах не отмечено достоверной разницы.

Средние значения СНВС пациентов с КИС (левый глаз).

	КИС n=46 СНВС, мкм	Контроль n=105 СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность p
<b>TS</b>	127,81±3,05	135,25±0,90	3,37	<0,05
NS	97,16±2,58	88,00±0,89	1,47	>0,05
N	61,41±2,73	66,65±0,66	1,81	>0,05
NI	110,79±5,37	102,00±1,34	1,96	<0,05
<b>TI</b>	156,39±4,28	138,56±1,84	2,66	<0,05
PMB	55,13±2,05	62,58±0,66	1,64	<0,05
T	75,34±2,76	77,61±0,65	1,01	>0,05
G	97,26±2,37	95,81±0,51	0,53	>0,05

В левом глазу также выявлено достоверное истончение СНВС в TS сегменте ( $t=3,37$ ;  $p<0,05$ ), увеличение толщины СНВС TI сегменте ( $t=2,66$ ;  $p<0,05$ ). Сегмент NS имел тенденцию к уменьшению без достоверной разницы ( $t=1,96$ ;  $p>0,05$ ; рис 21).

Усредненные значения для правого и левого глаза по сравнению с контролем продемонстрированы на диаграмме (рис. 28).

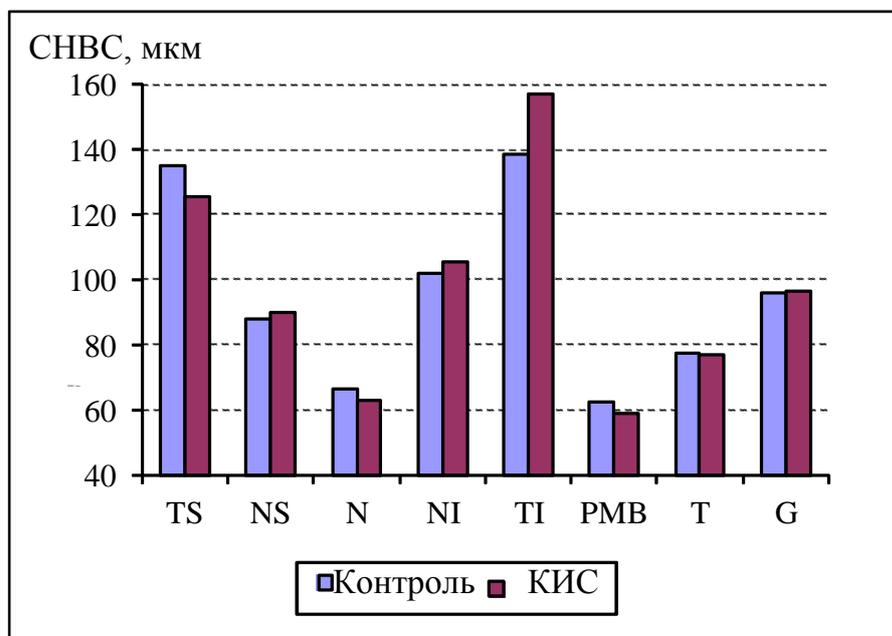


Рис. 28. Толщина СНВС в контроле и у больных КИС.

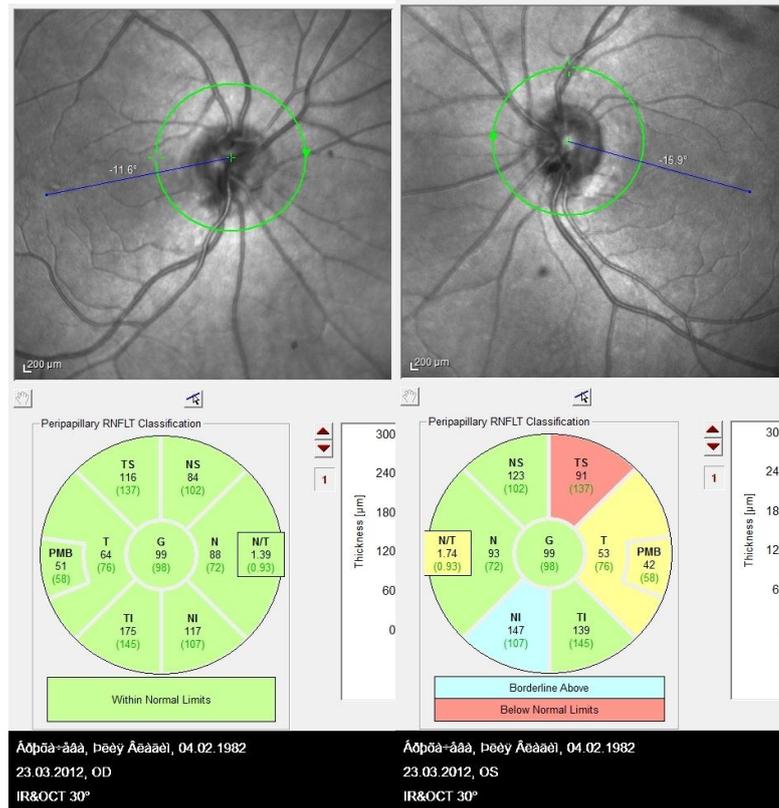


Рис.29. Результаты ОКТ перипапиллярной зоны сетчатки правого и левого глаза пациента Б. с КИС.

В результате в отличие от РС, у пациентов с КИС не характерно истончение общей величины СНВС (G) и височного сегмента (T) и папилломакулярного пучка (PMB). Однако выявлено двустороннее истончение верхнего височного сегмента TS увеличение СНВС нижнего височного сегмента. Подобную асимметрию можно объяснить формированием отека в нижних сегментах перипапиллярной зоны сетчатки, который распространяется от диска зрительного нерва, и является следствием субклинического течения оптического неврита.

Таким образом, у пациентов с клиническим изолированным синдромом среднее значение толщины слоя нервных волокон в правом глазу составила  $93,97 \pm 3,03$  мкм и в левом  $95,71 \pm 2,22$  мкм (без отличий от контроля). Однако в обоих глазах выявлено достоверное истончение СНВС в верхнем височном сегменте (TS) в среднем на  $6,84 \pm 2,69$  мкм у 54,34% больных КИС, и увеличение толщины СНВС в нижнем височном сегменте (TI) в среднем на  $22,73 \pm 4,64$  мкм. Разница между сегментом (TI-TS) составила  $31,19 \pm 2,2$  мкм, что достоверно больше чем в контроле (TI-TS)= $3,3 \pm 1,82$  мкм ( $t=10,2$ ;  $p<0,01$ ). Увеличение

толщины слоя нервных волокон нижнем височном сегменте (ТІ) связано с отеком сетчатки, который, по-видимому, имеет природу аутоиммунного воспалительного генеза. Истончение СНВС в сегменте TS коррелирует со степенью функциональной недостаточности ( $r=0,19$ ;  $p<0,05$ ).

Учитывая, что у больных КИС достоверно по обоим глазам меняются сегменты TS и ТІ, был проведен ROC-анализ в группе с КИС для указанных сегментов.

Согласно расчетам специфичность метода для сегмента TS равна при 120 мкм (78,81%), чувствительность (66,15%). В результате наибольшую диагностическую ценность для установления признаков РС несут значения, которые находятся в пределах от 111 до 120 мкм. Согласно данным сегмент ТІ обладает низкой чувствительностью 53,06% (специфичность 80,39%).

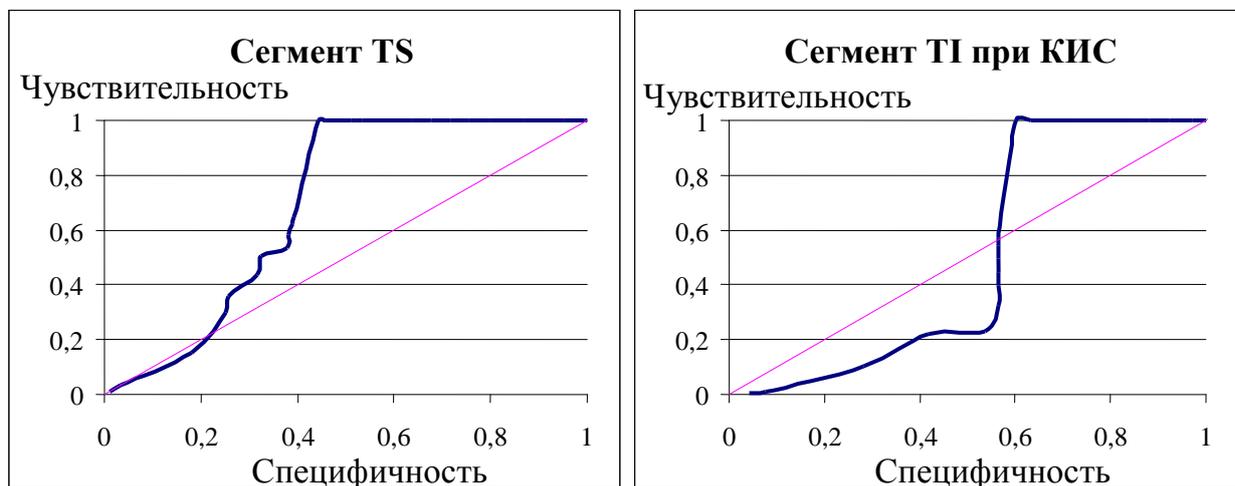


Рис. 30. График чувствительности и специфичности для сегмента TS и для сегмента ТІ у больных с КИС.

Полученная модель для сегмента TS характеризуется средним качеством, но вполне удовлетворительным (площадь под кривой  $AUC = 65,1\%$ ). Полученная модель для сегмента ТІ характеризуется низким качеством (площадь под кривой  $AUC = 36,2\%$ ). В результате достоверность увеличения сегмента ТІ несет низкую прогностическую значимость в отношении диагностики КИС.

#### 4.4. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки у больных оптическим невритом

Общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) у пациентов с оптическим невритом находилась в пределах от 60 мкм до 119 мкм, в среднем  $99,32 \pm 1,51$  мкм; в интактном глазу от 59 мкм до 113 мкм в среднем  $88,47 \pm 1,62$  мкм (разница между глазами достоверна:  $t=3,46$ ;  $p<0,05$ ). Сравнительная оценка толщины СНВС по секторам, достоверность различий которых по сравнению с контролем приведена ниже в таблицах.

Таблица 36

Средние значения СНВС пациентов с ОН.

	ОН n=52 СНВС, мкм	Контроль n=105 СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность p
<b>TS</b>	117,63±3,82	135,25±0,90	4,48	<0,05
NS	92,90±3,04	88,00±0,89	1,69	<0,05
N	62,46±2,04	66,65±0,66	1,90	>0,05
NI	106,27±4,46	102,00±1,34	0,92	>0,05
<b>TI</b>	160,15±3,68	138,56±1,84	5,50	<0,05
<b>PMB</b>	70,85±2,34	62,58±0,66	3,34	<0,05
T	79,33±2,48	77,61±0,65	0,68	>0,05
G	99,32±1,51	95,81±0,51	1,66	>0,05

В результате, средняя величина слоя нервных волокон сетчатки СНВС (G) перипапиллярной зоны сетчатки у пациентов с ОН не отличается от контроля ( $t=1,68$ ;  $p>0,05$ ). Однако, анализ по секторам выявил, что в сегменте TS отмечено достоверное истончение ( $<0,05$ ). В то же время в секторах TI и папилломакулярном пучке слой нервных волокон достоверно толще по сравнению с контролем.

Отсутствие разницы по сравнению с контролем общей толщины сетчатки (G), что можно интерпретировать как норму.

Средние значения СНВС в парном интактном глазу.

Интактный глаз n=52 СНВС, мкм	Контроль n=105 СНВС, мкм	Критерий Стьюдента, t	Достоверность p
TS	114,15±3,03	5,47	<0,05
NS	87,33±2,88	0,78	>0,05
N	63,90±2,31	1,12	>0,05
NI	93,75±3,68	2,64	<0,05
TI	143,50±3,81	2,55	<0,05
PMB	54,39±2,33	3,83	<0,05
T	61,48±1,89	7,31	<0,05
G	88,47±1,61	3,6	<0,05

В интактном глазу выявлено достоверное истончение СНВС в височных сегментах (TS, TI, T), в том числе в одном носовом (NI). В результате среднее значение толщины слоя нервных волокон было достоверно меньше контрольного значения ( $t=3,6$ ;  $p<0,05$ ).

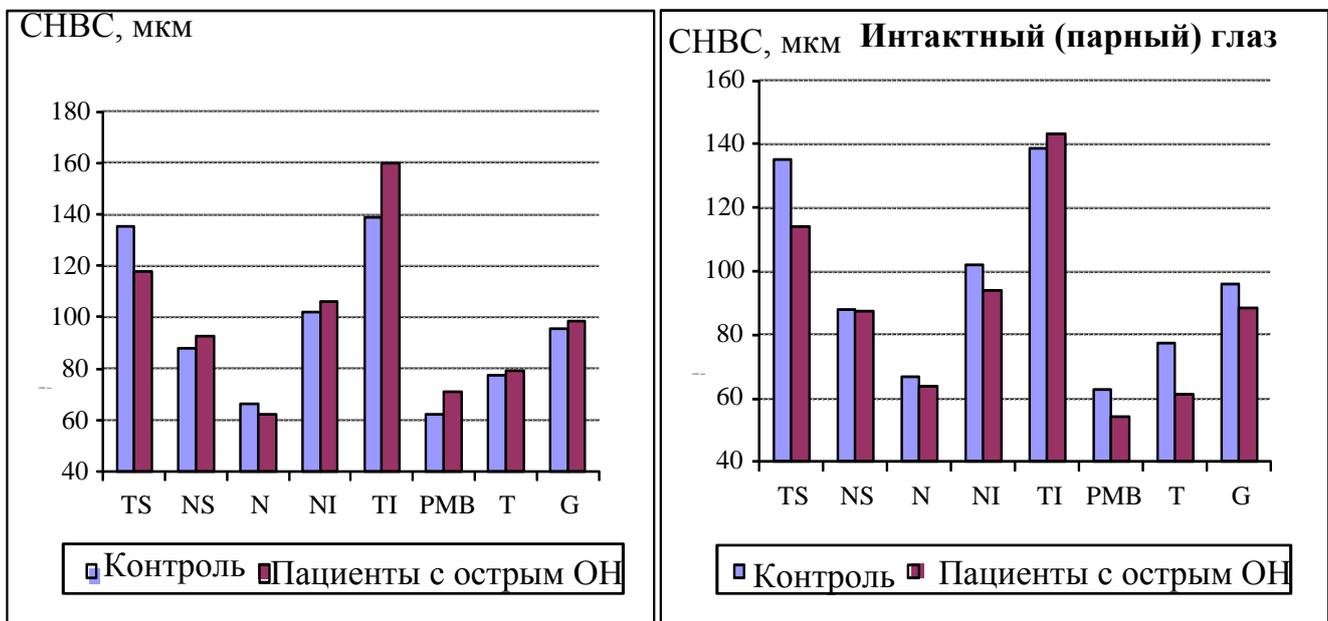


Рис. 31. Толщина СНВС в контроле и у больных с острым ОН в пораженном глазу и парном интактном глазу

В литературе отмечено, что средняя величина СНВС по причине ОН становится выше, что в ряде случаев, из-за невозможности дифференцировки величины отека, расценивается как норма. Отличительной особенностью субклинического ОН является крайне скудная клиническая картина и отсутствие определенных жалоб у пациентов со стороны зрения. Подобные явления также можно рассматривать как признак аутоиммунного воспаления волокон зрительного нерва, который в дальнейшем приводит к атрофическим явлениям и истончению нервных волокон сетчатки. Пациентов данной категории необходимо относить к группе риска по развитию демиелинизирующего процесса центральной нервной системы.

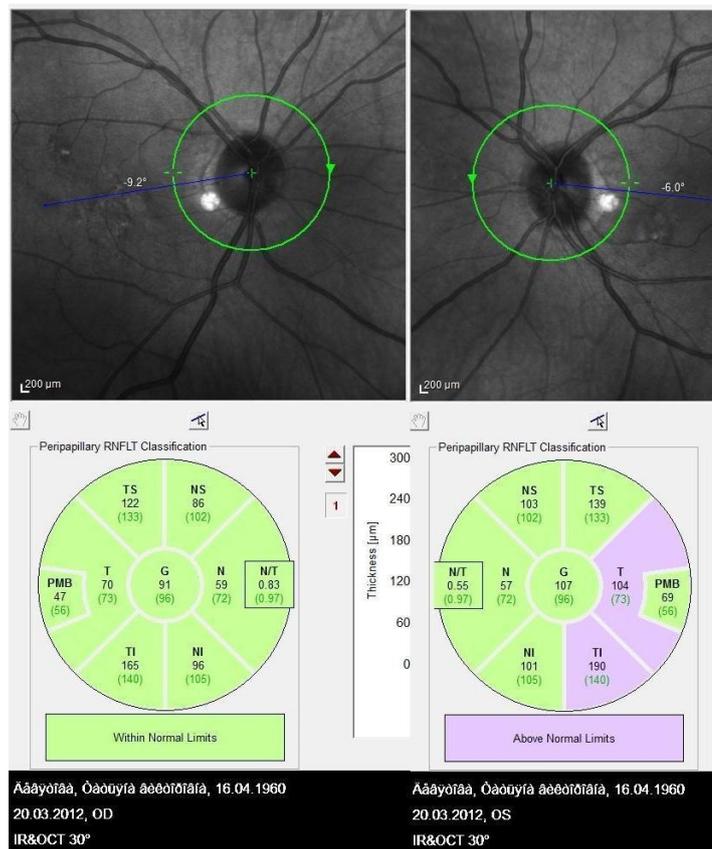


Рис. 32. ОКТ перипапиллярной зоны сетчатки правого и левого глаза пациента В, 1960 г. картина оптического неврита левого глаза без клинических проявлений и жалоб

Таким образом, у пациентов с оптическим невритом неясного генеза было выявлено увеличение толщины слоя нервных волокон сетчатки, являющиеся

следствием отека, острой или подострой картины воспалительного процесса. Тогда как в интактном глазу наблюдалось достоверное снижение слоя нервных волокон по сравнению с контролем, что возможно является признаком текущего процесса нейродегенерации, что может быть также началом демиелинизирующего процесса.

В группе пациентов с ОН неясной этиологии были подвергнуты ROC-анализу достоверно значимые сегменты TS, TI, PMB.

По данным расчетов для TS сегмента чувствительность составила 75,00% и специфичность 78,28% (при пороге 116-120 мкм). Значения более 120 мкм теряют диагностическую ценность. Чувствительность ОКТ для сегмента TI составила 53,06% и специфичность 85,56% (при пороге 155 мкм).

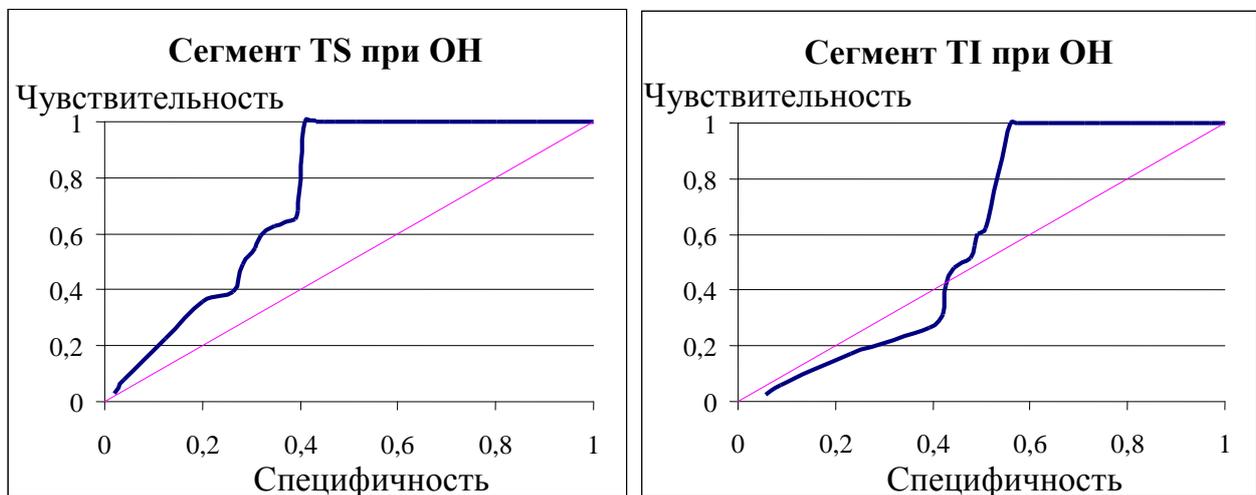


Рис. 33. График чувствительности и специфичности для сегмента TS и TI у больных с ОН.

Полученная модель для сегмента TS характеризуется средним качеством, но вполне удовлетворительным (площадь под кривой AUC = 72,1%). Для сегмента TI характеризуется неудовлетворительным качеством (площадь под кривой AUC = 48,6%).

Для сегмента PMB чувствительность и специфичность составила 18,92% и 75,68% соответственно.

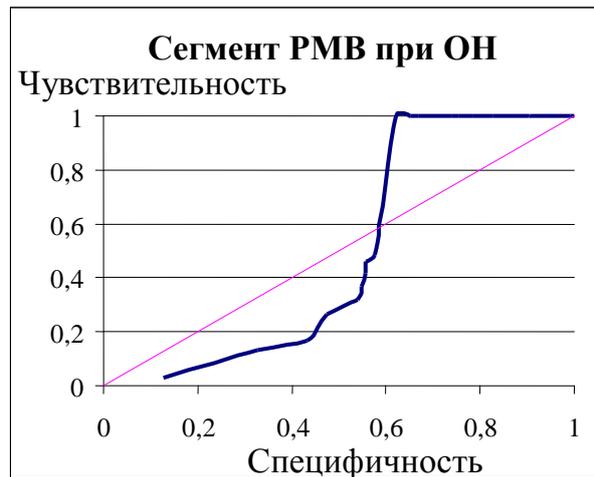


Рис. 34. График чувствительности и специфичности для сегмента РМВ у больных с ОН

Полученная модель для сегмента РМВ характеризуется неудовлетворительным качеством (площадь под кривой  $AUC = 37,6\%$ ), что несет низкую диагностическую значимость оценки данного сегмента.

### Резюме

Таким образом, для ранней диагностики РС необходимо учитывать не только абсолютные значения СНВС, но и соотношение одних сегментов к другим. Так наиболее важным, с нашей точки зрения, критерием является асимметрия СНВС между височным (Т) и носовым (N) сегментом в одном и том же глазу. Согласно полученным данным в контроле у здоровых лиц среднее значение СНВС височного сегмента (Т) больше ( $77,61 \pm 0,65$  мкм), чем СНВС носового сегмента (N) ( $66,65 \pm 0,66$  мкм), то у больных рассеянным склерозом значение СНВС височного сегмента (Т) достоверно меньше носового (N) в среднем на  $6,42 \pm 1,39$ , что согласуется с литературными данными [14,25,65,79,129]. Истончение височного сегмента клинически проявляется у больных РС снижением центрального зрения ( $r(OD)=0,34$ ;  $r(OS)=0,25$ ;  $p<0,05$ ), что связано с поражением папилломакулярного пучка входящего в состав височного сегмента, и является одним из ранних признаков заболевания. Только в случае тяжелого

прогрессирующего течения РС и развития стойких двигательных нарушений истончение происходит во всех сегментах сетчатки.

Таким образом, полученные данные указывают, что ОКТ диагностика глазного дна позволяет с высокой достоверностью выявлять признаки демиелинизирующего процесса центральной нервной системы. Кроме того, можно выделить ряд критериев, по которым можно судить о ранних симптомах демиелинизирующих заболеваний. К ним можно отнести следующие:

1. Общее среднее значение СНВС находится в диапазоне от 84 до 94 мкм включительно в обоих глазах. При этом вероятность наличия РС увеличивается при уменьшении СНВС (при 84 мкм чувствительность метода ОКТ составляет 97,71%, специфичность - 67,1%). В случае превышения СНВС 94 мкм чувствительность уменьшится до 55,9% и менее, специфичность 54,67% и менее. Для СНВС (G) хороший прогноз площадь AUC =74,9%. Для височного сегмента (Т) площадь AUC =82,0%. Для РМВ сегмента AUC =93,0%. Для TS сегмента AUC =72,1%. Для TI сегмента AUC =65,1%.

2. Истончение СНВС начинается в височных сегментах Т, TS и TI, при этом снижение от нормы должно быть как минимум в одном сегменте не менее чем на  $9,63 \pm 3,68$  мкм и достигать средних значений в Т сегменте  $56,60 \pm 1,42$  мкм и  $58,12 \pm 1,82$  мкм; в TS  $113,72 \pm 2,14$  мкм и  $114,23 \pm 2,28$  мкм; в TI  $121,78 \pm 2,59$  мкм и  $123,18 \pm 2,49$  мкм по обоим глазам.

3. Отмечается асимметрия между височным сегментом (Т) и носовым (N):  $T < N$  в среднем разница не менее  $6,4 \pm 1,39$  мкм в обоих глазах, тогда как в норме  $T > N$  разница равна в среднем  $10,96 \pm 0,84$  мкм.

4. Отмечаются признаки вялотекущего воспаления зрительного нерва связанного с воспалительным генезом демиелинизирующего процесса: асимметрия между нижним височным сегментом (TI) и верхним височным сегментом (TS):  $TS < TI$  более чем на  $31,2 \pm 2,2$  мкм (в контроле  $TS > TI$  в среднем  $3,3 \pm 1,82$  мкм).

У пациентов с клиническим изолированным синдромом среднее значение толщины слоя нервных волокон в правом глазу составила  $93,97 \pm 3,03$  мкм и в

левом  $95,71 \pm 2,22$  мкм (без отличий от контроля). У пациентов с КИС не характерно истончение общей величины СНВС (G), височного сегмента (T) и папилломакулярного пучка (РМВ). В обоих глазах выявлено достоверное истончение СНВС в верхнем височном сегменте (TS) в среднем на  $6,84 \pm 2,69$  мкм, и увеличение толщины СНВС в нижнем височном сегменте (TI) в среднем на  $22,73 \pm 4,64$  мкм. Разница между сегментом (TI-TS) составила  $31,19 \pm 2,2$  мкм, что достоверно больше чем в контроле (TI-TS)  $= 3,3 \pm 1,82$  мкм ( $t=10,2$ ;  $p<0,01$ ). Увеличение толщины слоя нервных волокон нижнем височном сегменте (TI) связано с отеком сетчатки, который, по-видимому, имеет природу аутоиммунного воспалительного генеза.

Максимальная чувствительность и специфичность метода для сегмента TS у пациентов КИС равна 66,15% и 78,81%, прогноз удовлетворительный (площадь под кривой AUC =65,1%). Для сегмента TI максимальная чувствительность и специфичность метода 53,06% и 80,39%, характеризуется низким качеством (площадь под кривой AUC =36,2%). В результате достоверность увеличения сегмента TI несет низкую прогностическую значимость в отношении диагностики КИС.

У больных с острым односторонним ОН общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) у пациентов в пораженном глазу составила в среднем  $99,32 \pm 1,51$  мкм (не отличается от контроля); в интактном глазу  $88,47 \pm 1,62$  мкм (отличается достоверно от контроля:  $t=3,46$ ;  $p<0,05$ ). Анализ по секторам выявил достоверное истончение сегмента TS, увеличение толщины СНВС TI и РМВ сегмента. Согласно ROC-анализу сегмент TS обладает максимальной чувствительностью и специфичностью при пороге 116-120 мкм. (75,00% и 78,28%). При пороговом значении сегмента TS, превышающий 120 мкм вероятность диагностики ОН уменьшается. Прогноз для сегмента TS характеризуется хорошим качеством (площадь под кривой AUC =72,1%). Для сегмента TI максимальная чувствительность и специфичность ОКТ не превышает 53,06% и 85,56%. Полученная модель для сегмента TI характеризуется неудовлетворительным качеством (площадь под кривой AUC = 48,6%). Для сегмента РМВ максимальная чувствительность и специфичность  $Se=18,92\%$  и

$Sp=75,68\%$ . Полученная модель для сегмента РМВ характеризуется неудовлетворительным качеством (площадь под кривой AUC =37,6%).

## ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Согласно данным ряда авторов чувствительным маркером нейродегенерации сетчатки при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы является истончение ганглионарного слоя и внутреннего ядерного слоя сетчатки [170]. Таким образом, актуальным является разработать способ диагностики нейродегенерации сетчатки.

Целью нашего исследования явилось выявить особенности истончения глубжележащих слоев сетчатки в парамакулярной области у больных демиелинизирующими заболеваниями.

Для оценки изменений в сетчатке было выделено 8 из 10 ее слоев. Проведены измерения в двух точках каждого линейного среза сетчатки исследуемого глаза: в парамакулярной области и в перипапиллярной области. Рассчитана толщина слоя с помощью меток на мониторе согласно масштабу.

Всем пациентам проводили исследование ОКТ сетчатки с использованием одного и того же протокола, остроты зрения и рефракции.

### 5.1. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки в группе контроля

В контрольной группе толщина сетчатки в парамакулярной области варьировала от 320 мкм до 355 мкм, составив в среднем  $341,50 \pm 1,19$  мкм. В таблице 38 и 39 показаны результаты расчетов по слоям.

Таблица 38

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в парамакулярной  
зоне.

1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
$16,76 \pm 0,33$	$97,89 \pm 0,65$	$38,83 \pm 0,75$	$47,98 \pm 1,28$
5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
$61,36 \pm 0,57$	$18,91 \pm 0,65$	$21,40 \pm 0,21$	$41,50 \pm 0,27$

Из таблицы видно, что основную толщину сетчатки в норме в парамакулярной области составляют слой ганглиозных клеток, внутренний плексиформный слой, внутренний ядерный слой и наружный плексиформный слой.

Ближе к перипапиллярной области ганглиозный слой истончается наиболее интенсивно, увеличивается плотность слоя нервных волокон сетчатки. Внутренний ядерный слой, внутренний плексиформный и наружный плексиформный слой истончаются в меньшей степени.

Таблица 39

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в перипапиллярной зоне.

1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
56,80±1,10	63,81±0,98	29,41±0,38	31,19±0,23
5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
62,32±1,24	10,92±0,78	17,61±0,25	43,28±0,39

Колебание общей толщины сетчатки в перипапиллярной области находилось в пределах от 270 до 375 мкм и составило в среднем 306,33±1,53 мкм.

С помощью разработанной программы проведен анализ выделенного блока слоев сетчатки в парамакулярной области (рис.35).

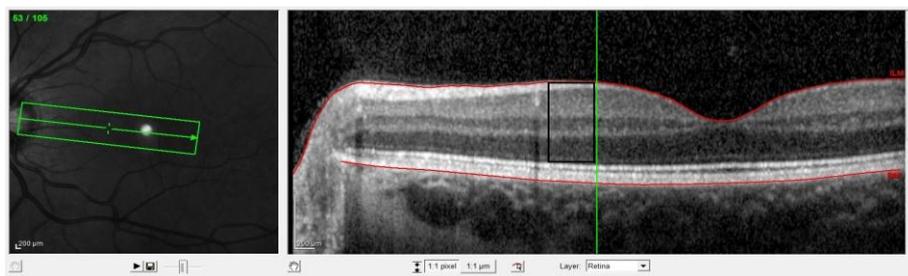


Рис. 35. Пациент Б., 1983 г.р. из группы контроля. В-скан фрагмента парамакулярной области сетчатки, выделена прямоугольная область для комплексного анализа слоев сетчатки (протоколу РМВ-20).

Результаты расчета исследуемой области сетчатки представлены на графике (рис. 36).

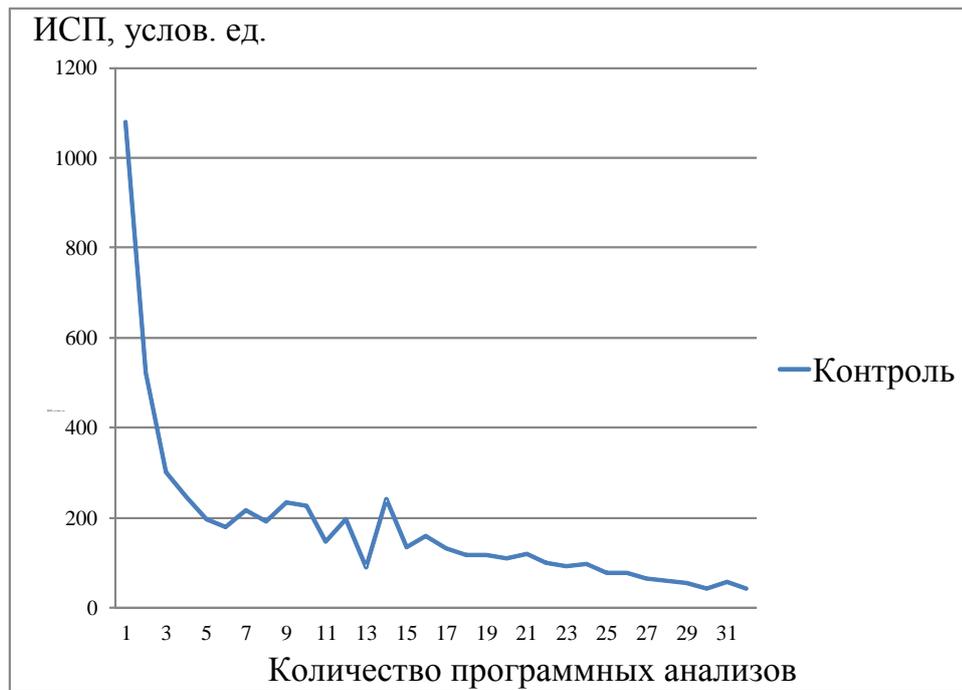


Рис. 36. Графическое представление результатов программного анализа выделенного фрагмента сетчатки, отражающее средние значения амплитуд свечения пикселя – гармоники в группе контроля без патологии центральной нервной системы

Условно форма гармоники описывает средние значения амплитуд интенсивности свечения пикселей (ИСП) слоев сетчатки начиная сверху вниз. В результате можно выделить СНВС – гармоники 1-3; далее ганглиозный слой сетчатки – гармоники 4-10; внутренний плексиформный слой – гармоники 11-13; внутренний ядерный слой (биполярные клетки) – гармоники 14-17; наружный плексиформный слой – гармоники 18-32. Кривая гармоник описывает комплексное состояние нейроэпителлия сетчатки. ИСП в контроле в среднем составила  $178,3 \pm 9,0$  условных единиц.

## 5.2. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки у больных рассеянным склерозом

Общая толщина сетчатки у больных рассеянным склерозом варьировала в парамакулярной области от 275 мкм до 355 мкм, составив в среднем  $315,61 \pm 1,78$  мкм (таблица 40).

Таблица 40

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в парамакулярной зоне.

	1 слой, мкм	2 слой, мкм	3 слой, мкм	4 слой, мкм
РС	$17,52 \pm 0,31$	$87,28 \pm 1,10$	$34,91 \pm 0,44$	$33,51 \pm 1,14$
Контроль	$16,76 \pm 0,33$	$97,89 \pm 0,65$	$38,83 \pm 0,75$	$47,98 \pm 1,28$
	5 слой, мкм	6 слой, мкм	7 слой, мкм	8 слой, мкм
РС	$69,21 \pm 0,81$	$15,79 \pm 1,13$	$18,33 \pm 0,61$	$42,54 \pm 0,47$
Контроль	$61,36 \pm 0,57$	$18,91 \pm 0,65$	$21,40 \pm 0,21$	$41,50 \pm 0,27$

В таблице 41 показано достоверность отличия толщины слоев по сравнению с контролем.

Таблица 41

Результаты расчета критерия Стьюдента (t) и достоверности (p) между слоями сетчатки больных РС и контроля.

Показатель	Слой сетчатки							
	1	2	3	4	5	6	7	8
t	0,81	8,18	7,73	7,59	8,31	5,35	5,16	1,07
p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

В результате в обоих глазах при линейном измерении выявлено достоверное истончение практически во всех слоях сетчатки.

В перипапиллярной зоне общая толщина сетчатки колебалась от 240 мкм до 320 мкм составив в среднем  $272,49 \pm 2,19$  мкм (таблица 42).

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в перипапиллярной зоне.

Глаз	1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
РС	51,32±0,21	47,19±0,97	22,46±0,77	33,86±1,06
Контроль	56,80±1,10	63,81±0,98	29,41±0,38	31,19±0,23
	5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
РС	43,33±1,46	12,81±0,71	23,51±0,52	42,02±0,41
Контроль	62,32±1,24	10,92±0,78	17,61±0,25	43,28±0,39

В таблице 43 показано достоверность отличия толщины слоев по сравнению с контролем.

Результаты расчета критерия Стьюдента и достоверности (р) между слоями сетчатки больных РС и контроля.

Показатель	Слой сетчатки							
	1	2	3	4	5	6	7	8
t	2,62	14,24	13,51	0,71	9,97	1,81	10,21	0,95
p	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05

В результате в обоих глазах при линейном измерении выявлено достоверное истончение практически во всех слоях сетчатки в перипапиллярной зоне.

У больных РС при линейном измерении во всех слоях отмечается достоверное истончение сетчатки по обоим глазам, при этом в парамакулярной зоне и перипапиллярной зоне истончение слоев по сравнению с контролем.

С помощью разработанной программы проведен анализ выделенного блока слоев сетчатки в парамакулярной области (рис. 37).

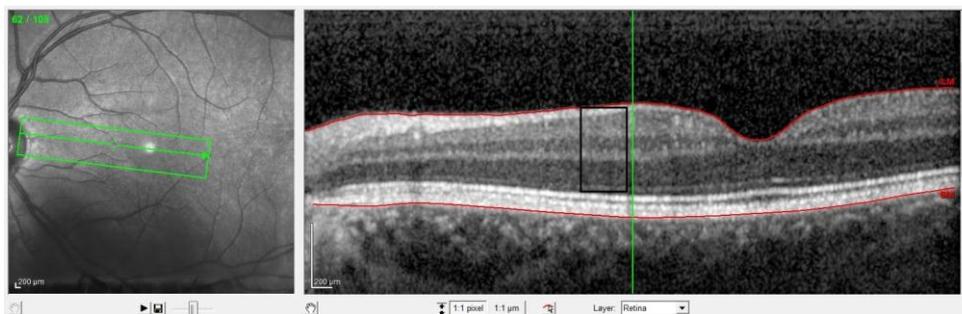


Рис. 37. Больной Б. 1987 г.р. из группы рассеянного склероза

Результаты расчета исследуемой области сетчатки представлены на рис.38.

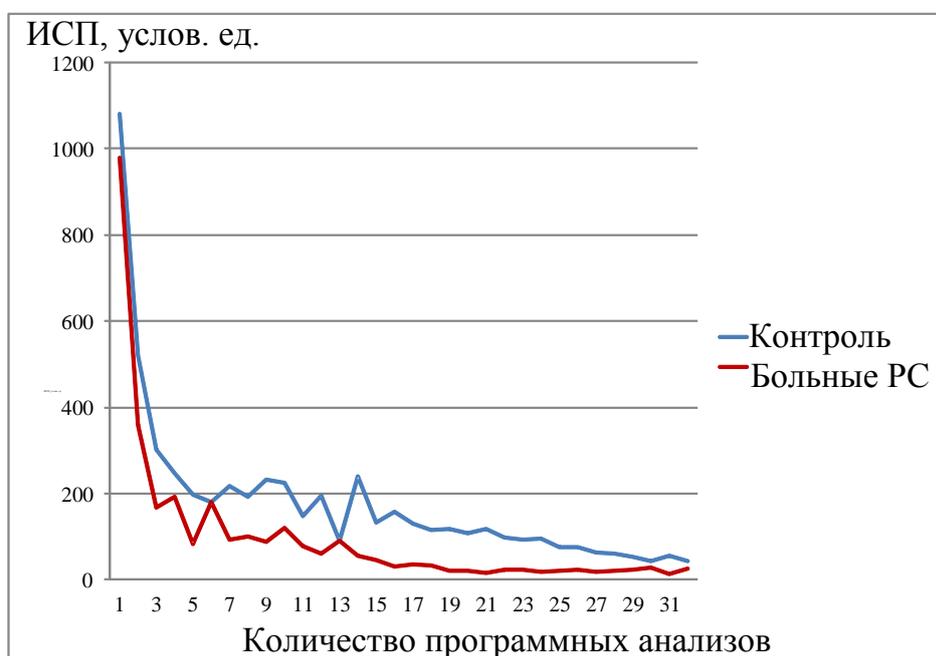


Рис. 38. Результаты программного анализа в группе больных рассеянным склерозом и в контроле

Интенсивность свечения пикселя слоев сетчатки у больных РС снижена по сравнению с контролем во всех слоях анализируемой области. Среднее значение ИСП составило  $96,51 \pm 3,2$  услов. ед., что достоверно меньше, чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

### 5.3. Результаты комплексной оценки нейродегенерации сетчатки у больных клиническим изолированным синдромом

В группе у пациентов с КИС толщина сетчатки в парамакулярной области варьировала от 295 мкм до 360 мкм, составив в среднем  $330,21 \pm 2,84$  мкм.

В таблице 44 и показаны результаты расчетов по слоям.

Таблица 44

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в парамакулярной зоне у пациентов с КИС.

	1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
КИС	$17,07 \pm 0,43$	$92,07 \pm 1,55$	$35,98 \pm 0,79$	$36,63 \pm 1,42$
Контроль	$16,76 \pm 0,33$	$97,89 \pm 0,65$	$38,83 \pm 0,75$	$47,98 \pm 1,28$
	5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
КИС	$66,41 \pm 1,14$	$18,59 \pm 1,49$	$19,24 \pm 0,85$	$42,17 \pm 0,65$
Контроль	$61,36 \pm 0,57$	$18,91 \pm 0,65$	$21,40 \pm 0,21$	$41,50 \pm 0,27$

В таблице показано достоверность отличия толщины слоев по сравнению с контролем.

Таблица 45

Результаты расчета критерия Стьюдента (t) и достоверности (p) между слоями сетчатки в парамакулярной области у пациентов с КИС и контролем.

	Слой сетчатки							
	1	2	3	4	5	6	7	8
t	0,75	-3,19	-4,05	-5,08	3,82	-2,24	-2,79	3,33
p	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

В результате в обоих глазах при линейном измерении выявлено достоверное истончение ганглионарного слоя, наружного плексиформного слоя, слоя фоторецепторов.

В перипапиллярной зоне от 295 мкм до 320 мкм, составив в среднем  $309,75 \pm 1,13$  мкм (таблица 46).

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в перипапиллярной зоне у пациентов с КИС.

	1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
КИС	38,33±2,47	71,94±1,93	35,28±0,58	33,61±0,33
Контроль	56,80±1,10	63,81±0,98	29,41±0,38	31,19±0,23
	5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
КИС	58,61±0,33	12,22±1,46	18,06±0,36	42,50±0,94
Контроль	62,32±1,24	10,92±0,78	17,61±0,25	43,28±0,39

В таблице 47 показано достоверность отличия толщины слоев по сравнению с контролем.

Результаты расчета критерия Стьюдента и достоверности (р) между слоями сетчатки пациентов с КИС и контроля.

	Слой сетчатки							
	1	2	3	4	5	6	7	8
t	-5,85	2,38	2,15	1,28	1,28	0,91	0,91	-0,24
p	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В результате в обоих глазах при линейном измерении выявлены достоверное истончение практически во всех слоях сетчатки в перипапиллярной зоне.

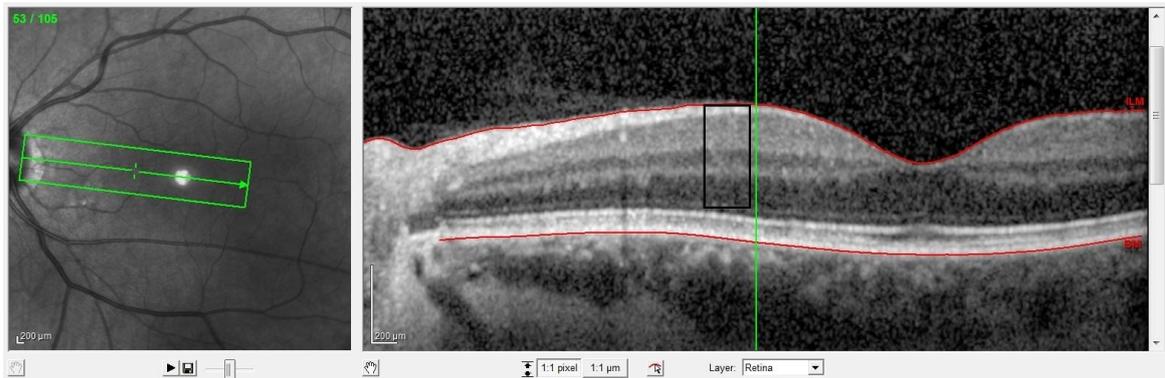


Рис. 39. Больной В. 1982 г.р. из группы КИС.

У пациентов с КИС при линейном измерении в области перипапиллярной зоны отмечается достоверное истончение слоя нервных волокон сетчатки, в ганглиозном и внутреннем ядерном слое отмечается утолщение (рис. 40)

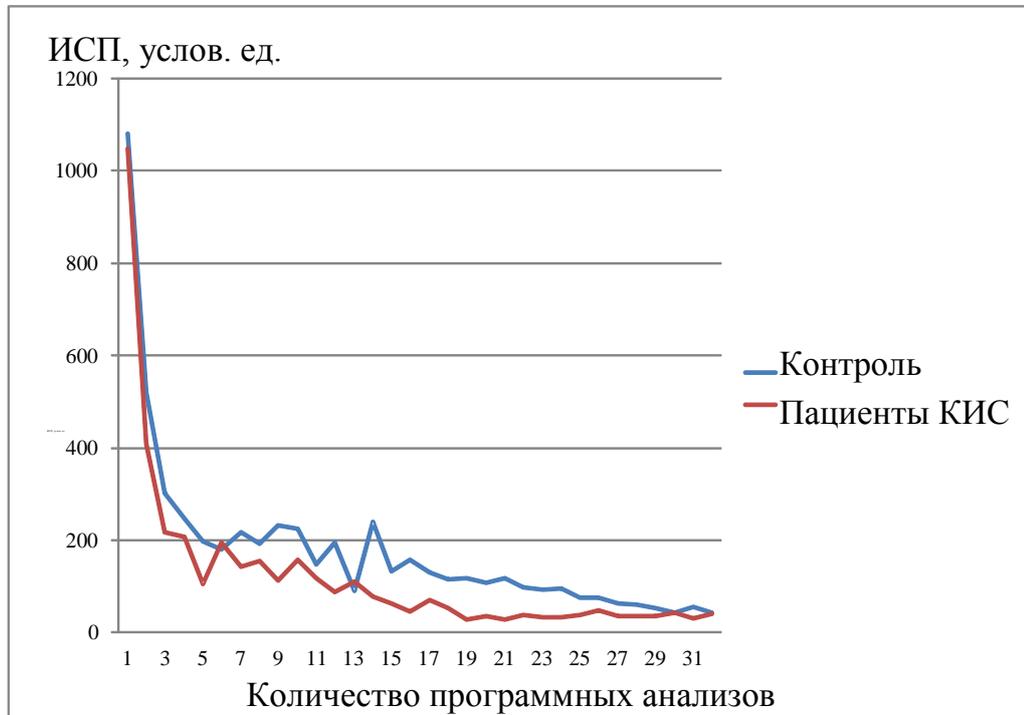


Рис. 40. Результаты программного анализа в группе больных клиническим изолированным синдромом и в контроле

Среднее значение ИСП= $121,2 \pm 10,64$  услов. ед., достоверно меньше чем в контроле ( $p < 0,05$ ).

#### 5.4. Результаты комплексной оценки степени нейродегенерации сетчатки у больных оптическим невритом

В группе у пациентов с оптическим невритом толщина сетчатки в парамакулярной области варьировала от 300 мкм до 355 мкм, составив в среднем в глазу с оптическим невритом  $338,03 \pm 1,64$  мкм, и в парном интактном глазу  $327,78 \pm 2,7$  мкм.

В таблице 48 и 49 показаны результаты расчетов по слоям.

Таблица 48

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в парамакулярной зоне у пациентов с ОН.

	1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
ОН	$16,27 \pm 0,33$	$98,43 \pm 1,01$	$38,04 \pm 0,79$	$37,16 \pm 0,63$
Парный Глаз	$18,65 \pm 0,61$	$89,13 \pm 2,00$	$35,96 \pm 1,59$	$40,00 \pm 1,28$
	5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
ОН	$63,43 \pm 0,59$	$22,45 \pm 0,56$	$21,18 \pm 0,38$	$41,08 \pm 0,44$
Парный Глаз	$64,13 \pm 1,46$	$17,12 \pm 1,33$	$20,96 \pm 0,39$	$41,83 \pm 0,49$

В таблице 49 показано достоверность отличия толщины слоев по сравнению с контролем.

Таблица 49

Результаты расчета критерия Стьюдента (t) и достоверности (p) между слоями сетчатки в парамакулярной зоне у пациентов с ОН по сравнению с контролем.

	1	2	3	4	5	6	7	8
t ОН	1,26	1,00	1,85	6,41	2,29	-0,79	-1,18	3,15
t парный глаз	3,41	-4,56	-1,03	-4,65	2,04	0,77	-0,33	-1,93
p ОН	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p парный глаз	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В результате в глазу с острым оптическим невритом отмечено достоверное истончение только внутреннего ядерного слоя сетчатки и наружного плексиформного слоя, при этом в парном интактном глазу отмечено истончение ганглионарного слоя, внутреннего ядерного слоя и наружного плексиформного слоя.

В перипапиллярной зоне в глазах с ОН от 245 мкм до 390 мкм, составив в среднем  $318,46 \pm 1,16$  мкм и парном глазу  $311,22 \pm 5,54$  мкм (табл.50).

Таблица 50

Результаты линейного измерения толщины слоев сетчатки в перипапиллярной зоне у пациентов с ОН.

Глаз	1 слой	2 слой	3 слой	4 слой
ОН	$56,53 \pm 1,66$	$68,78 \pm 2,22$	$33,78 \pm 0,97$	$36,63 \pm 1,38$
Парный Глаз	$54,18 \pm 1,91$	$66,33 \pm 2,29$	$30,71 \pm 1,41$	$37,76 \pm 1,39$
	5 слой	6 слой	7 слой	8 слой
ОН	$49,90 \pm 1,79$	$10,51 \pm 1,24$	$17,86 \pm 0,51$	$44,49 \pm 0,93$
Парный Глаз	$48,37 \pm 2,24$	$11,22 \pm 1,30$	$17,86 \pm 0,49$	$44,80 \pm 0,89$

В таблице 51 показана достоверность отличия толщины слоев по сравнению с контролем.

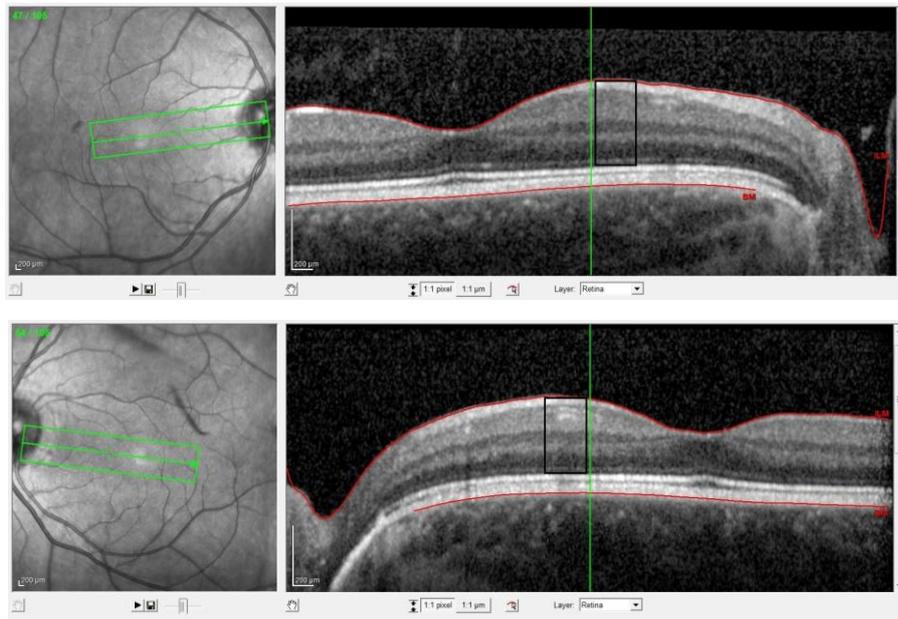


Рис. 41. ОКТ сетчатки пациента В., 1987 г.р., с диагнозом острый оптический неврит неясной этиологии. Оптический неврит (сверху) и парный интактный (внизу) глаз (в-скан, протокол РМВ-20)

Таблица 51

Результаты расчета критерия Стьюдента (t) и достоверности (p) между слоями сетчатки больных РС и контроля.

	1	2	3	4	5	6	7	8
t ОН	5,68	0,82	-0,05	2,53	-4,55	-0,07	0,36	1,48
t парный глаз	-2,78	2,60	3,78	5,56	-6,12	8,66	0,59	-0,23
p ОН	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p парный глаз	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

В результате у пациентов в глазу с оптическим невритом отмечается утолщение слоя нервных волокон, видимо вследствие отека, истончение внутреннего ядерного слоя и наружного плексиформного слоя. В парном интактном глазу слой нервных волокон и наружный плексиформный слой истончен по сравнению контролем, в то же время ганглиозный слой, внутренний ядерный слой и внутренний плексиформный слой утолщен по сравнению с контролем.

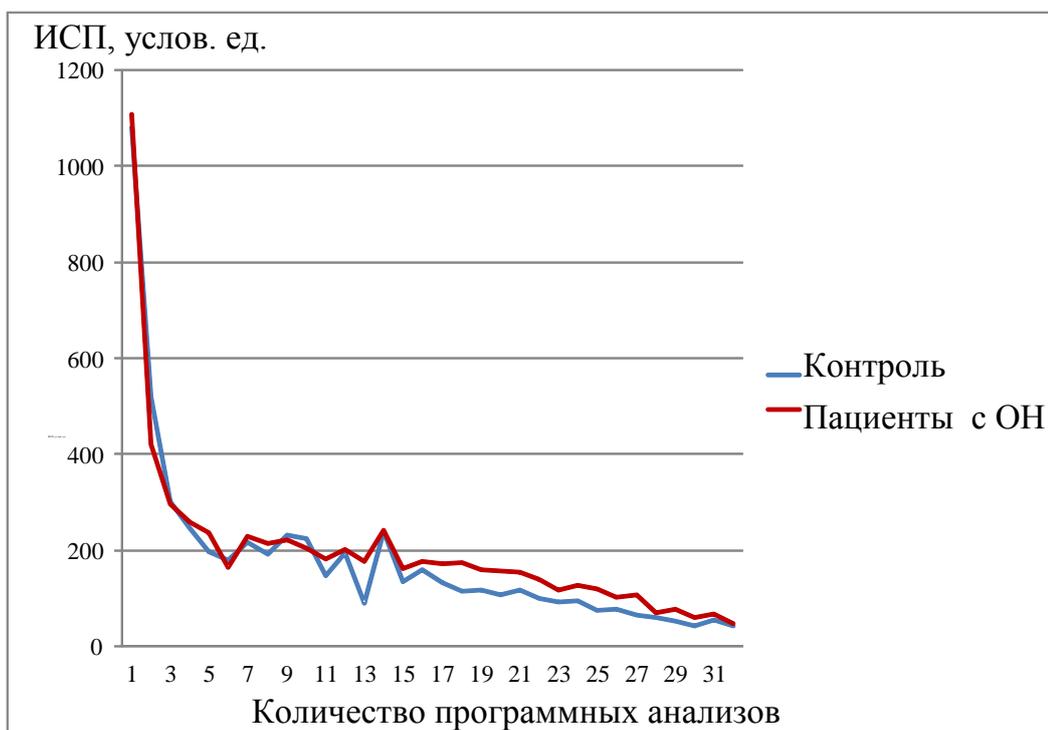


Рис. 42. Графическое представление результатов программного анализа выделенного фрагмента сетчатки в группе больных с оптическим невритом и в контроле

Среднее значение ИСП =  $198,5 \pm 14,0$  услов. ед. не отличается от контроля. ( $p > 0,05$ ).

### 5.5. Сравнительная оценка результатов комплексного анализа нейродегенерации сетчатки у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом

Линейный подсчет толщины слоев сетчатки является трудоемким процессом, который требует затрат большого количества времени. Для автоматического анализа полученных изображений нами был разработан способ диагностики нейродегенерации сетчатки. Для этого потребовалось также написать программный код.

Суть программы заключается в измерении интенсивности свечения пикселя анализируемого изображения. Способ диагностики нейродегенерации заключается в обобщении полученных значений и сравнении с контролем, с последующим подтверждением нейродегенерации сетчатки.

Выше перечисленным группам пациентов проведено исследование по разработанной программе.

Таблица 52

Средние значения интенсивности свечения пикселя (ИСП) по группам.

Группы	ИСП, у.е.	Критерий Стьюдента,t	Достоверность, р
Контроль	178,3±9,0		
Больные РС	96,51±3,2	8,5	<0,05
Пациенты КИС	121,2±10,64	4,1	<0,05
Пациенты с ОН	198,5±14,0	1,2	>0,05

Из таблицы видно, что ИСП имеет наименьшее значение у больных РС и пациентов с КИС. На рисунке 43 продемонстрирован графики ИСП анализа изображения.

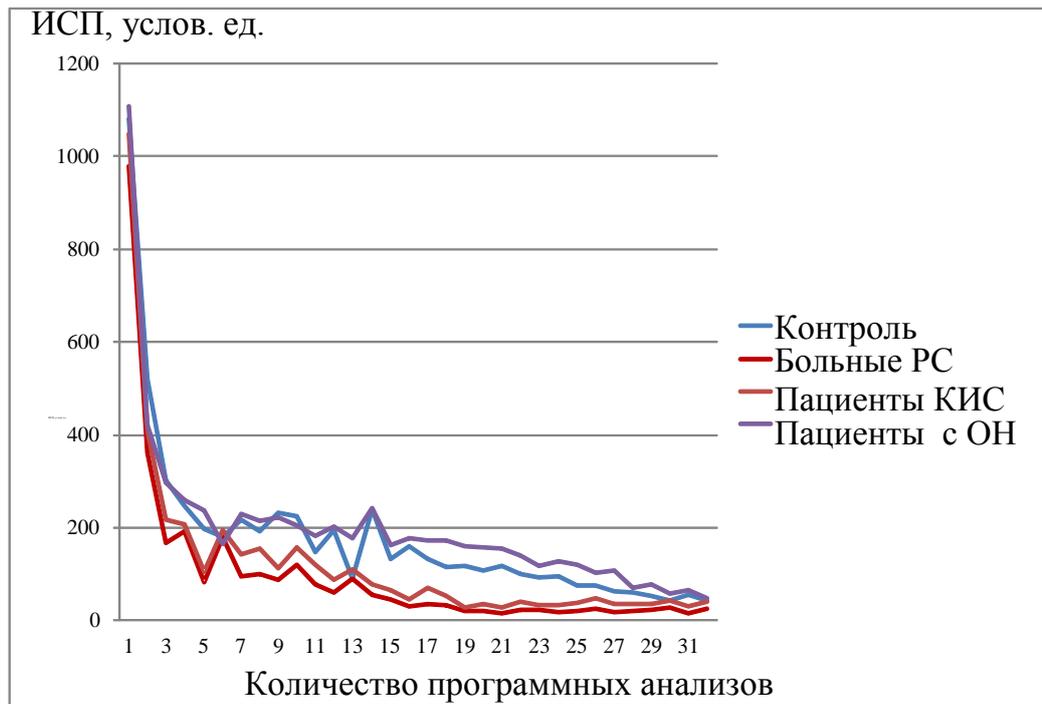


Рис. 43. Результаты комплексного анализа фрагментов сетчатки парамакулярной области сетчатки у больных РС, КИС и пациентов с ОН по сравнению с контролем

Согласно графику у пациентов с РС и КИС, значительно снижена ИСП. Пациенты с ОН мало отличаются от контроля.

Учитывая полученные данные, у пациентов с ИСП менее  $178,3 \pm 9,0$  можно предположить наличие нейродегенерации сетчатки.

Таким образом, разработанная программа позволяет установить степень нейродегенерации сетчатки на основе анализа интенсивности свечения пикселя изображения, упрощая тем самым расчеты по сравнению с линейным измерением слоев сетчатки.

## Резюме

Таким образом, комплексная оценка сетчатки у больных РС выявила уменьшение толщины нейроэпителия и снижение интенсивности свечения пикселя слоев сетчатки по сравнению с контролем в среднем ИСП составило

96,51±3,2 услов. ед., что достоверно меньше, чем в контроле 178,3±9,0 услов.ед. (p<0,05).

На ранних стадиях развития демиелинизирующего процесса в ЦНС у пациентов с КИС, степень истончения в перипапиллярной и парамакулярной зоне различна: около диска зрительного нерва слой нервных волокон истончен, в парамакулярной области отмечается двустороннее истончение ганглиозного слоя, наружного плексиформного слоя. Среднее значение ИСП=121,2±10,64 услов. ед., достоверно меньше чем в контроле (p<0,05).

У пациентов с ОН невыясненной этиологии поверхностные слои сетчатки вблизи диска зрительного нерва утолщены, по мере удаления от края диска истончаются мало отличаются от контроля. Однако в интактном глазу выявлено истончение ганглиозного слоя и внутреннего ядерного в парамакулярной области и истончение слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне и увеличение толщины практически всех внутренних слоев сетчатки по сравнению с контролем. Среднее значение ИСП = 198,5±14,0 услов. ед. не отличается от контроля.(p>0,05).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение эффективности диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы актуально в плане предупреждения развития инвалидности среди населения молодого и трудоспособного возраста [7,11,29,40]. Существует целый ряд диагностических методов и процедур, которые позволяют установить демиелинизирующий процесс в центральной нервной системе, среди которых на первом месте стоит магнитно-резонансная томография (МРТ) головного или спинного мозга [29,33,43, 48,50, 163,172], позитронно-эмиссионная томография головного мозга (ПЭТ) [38] и томограф антистоксовой комбинации рассеивания [69, 86]. Однако существенным недостатком указанных методик исследования является, как правило, позднее выявление заболевания, вследствие наличия неврологической симптоматики, а также относительно высокой стоимости процедуры и расходных материалов, особенно в случае необходимости многократного проведения исследования и динамического наблюдения за пациентом [40].

В качестве альтернативы существует иммунологическая диагностика спинномозговой жидкости (наличие олигоклональных групп, повышение индекса IgG), которая, однако не является специфической и не исключает наличие других заболеваний, что также относят данный метод к дополнительным [16, 17, 27,33, 40].

Одними из наиболее ранних проявлений демиелинизирующего процесса ЦНС считают нарушение зрительных функций, которое является следствием нарушения проводимости нервного импульса по зрительному тракту [45,48]. Причиной нарушения зрения в 60-80% случаев является развитие оптического или ретробульбарного неврита [7, 11, 26, 43, 48]. Для диагностики ОН существуют функциональные методы, включающие: периметрию на цвета [16, 35, 114, 174], зрительные вызванные потенциалы [20, 30, 48, 127, 50, 135, 142, 177], определение критической частоты слияния световых мельканий (КЧСМ) [23, 35, 70], пространственной контрастной чувствительности [36,54].

Функциональные методы напрямую зависят от остроты зрения, сопутствующих заболеваний, однако они субъективны, что повышает чувствительность метода, но снижает их специфичность для демиелинизирующего процесса [31].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) глазного дна, позволяет наиболее точно и объективно оценивать степень нейродегенерации сетчатки у больных демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы [98, 168]. Особенностью ОКТ является возможность количественной оценки степени истончения нервных волокон [20]. В то же время отсутствуют какие-либо диагностические критерии ранней диагностики ДЗЦНС на основе ОКТ, что обусловило актуальность данного диссертационного исследования.

Целью исследования явилось повышение эффективности диагностики нейродегенеративных изменений при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы на основе оптической когерентной томографии сетчатки.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Исследовать особенности традиционных офтальмологических исследований в диагностике больных с оптическим невритом, больных рассеянным склерозом и клиническим изолированным синдромом;
2. Исследовать клинические и диагностические особенности неврологического дефицита у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом;
3. Исследовать слой нервных волокон сетчатки с помощью оптической когерентной томографии у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом;
4. Разработать способ диагностики нейродегенерации сетчатки и провести комплексный анализ слоев сетчатки у больных рассеянным склерозом, клиническим изолированным синдромом и оптическим невритом.

Результаты работы основаны на обследовании и наблюдении 317 (622 глаза) пациентов. В контрольную группу были включены 105 (209 глаз) относительно здоровых лиц. Критериями включения были острота зрения 0,6-1,0 без коррекции и с коррекцией в пределах от -0,5 до -3,5 дптр, нормальное ВГД, отсутствие глаукомы, аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, заболеваний ЦНС.

В основную группу были включены 114 пациентов (224 глаза) с ремиттирующей формой рассеянного склероза. Критерием отбора основной группы являлись: установленный диагноз рассеянного склероза на основании данных МРТ головного мозга и заключения невролога в соответствии с критериями W.I. McDonald (2005), отсутствие патологических изменений сетчатки. Критериями исключения были демиелинизирующий процесс в сочетании с онкологией, токсическим повреждением центральной нервной системы. В сравнительную группу были отобраны 52 (98 глаз) пациента с оптическими невритами с отсутствием патологических изменений на МРТ головного мозга и 46 (91 глаз) пациентов с клиническим изолированным синдромом, подтвержденным на МРТ головного мозга и заключением невролога. Критерием отбора являлись: диагноз оптического неврита невыясненной этиологии. Критериями исключения были оптические невриты токсического происхождения. По половому признаку, возрасту, все группы были практически одинаковыми.

Всем пациентам проводилось комплексное нейроофтальмологическое обследование, которое включало сбор анамнеза и традиционные функциональные и объективные методы диагностики: визометрия, рефрактометрия, кинетическая периметрия на белый объект и цвета (красный и зеленый), биомикроскопию, офтальмоскопию. Всем пациентам проводилась оптическая когерентная томография сетчатки с помощью аппарата Spectralis OCT BluePeak (Heidelberg Engineering, Германия). Тяжесть заболевания РС оценивали по шкале инвалидизации J.Kurtzke (Expanded Disability Status Scale (EDSS)) составляла от 0 до 5,5 баллов.

Визометрию проводили с помощью таблиц Сивцева без коррекции и с коррекцией очковыми линзами из стандартных наборов. Рефракцию определяли на авторефрактометре RK600 (Reichert, США).

Внутриглазное давление измеряли на бесконтактном тонометре AT555 (США). Биомикроскопическое исследование переднего отрезка глаза и глазного дна проводилось при помощи щелевой лампы SL-105 (Carl Zeiss) с узким зрачком и в условиях медикаментозного мидриаза в прямом и непрямом виде с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана и асферической линзы OCULAR Instruments 60 D Ultra Mag (США). При биомикроскопии глазного дна оценивали состояние диска зрительного нерва, его цвет и равномерность цвета, четкость границ, наличие или отсутствие щелевидных дефектов сетчатки вокруг диска зрительного нерва.

Кинетическая периметрия проводилась с помощью стандартного проекционного периметра ППП-60 (Украина) на белый, красный и зеленый объекты с яркостью 0,048 мсб, размер объекта составил 3,0 мм.

МРТ головного мозга была проведена по стандартной методике на томографе «Philips intera» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в рентгенологическом отделении СОКБ им. М.И.Калинина. Оценивали T1 и T2 очаги их количество, размеры и распространенность.

МРТ у больных с РС традиционно проводилась в T1 и T2 режимах. В основном определялась типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге – перивентрикулярные зоны, области, прилегающие к верхнелатеральному углу боковых желудочков, в белом веществе семиовального центра, височных долях, а также в стволе головного мозга и мозжечке. Размер очагов демиелинизации при РС составлял от 0,3 см до 2,5 см, преимущественно овальной или округлой формы. Общее количество очагов у пациентов наблюдалось от 2 до 6; 17,6% из которых находились в виде «черных дыр», что может являться маркером тяжести тканевой деструкции при РС.

Оптическая когерентная томография сетчатки проводилась с помощью спектрального оптического томографа Spectralis OCT BluePeak (Heidelberg

Engineering, Германия). Для исследования толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной области сетчатки использовали протокол Axonal («Аксональная программа»). Оценивали следующие параметры: средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки (G), толщина слоя перипапиллярных нервных волокон верхне-темпорального сегмента (TS), верхне-назального сегмента (NS), назального сегмента (N), нижне-темпорального сегмента (TI), нижне-назального (NI), темпорального сегмента (T) и толщину папилломакулярного пучка (PMB).

Исследование слоев сетчатки в парамакулярной зоне проводили с помощью протокола PMB-20. Расчет толщины слоев сетчатки проводили согласно масштабу на мониторе с помощью нанесения меток на границе между выделенными слоями. Согласно протоколу PMB формируется в-скан прямоугольной формы 1,5 мм на 6 мм, в котором локализуется максимальное количество нервных волокон и наиболее четко выражена нейроархитектоника сетчатки характерная для папилломакулярного пучка зрительного нерва. Измерение слоев сетчатки проводили в парамакулярной области согласно метки в 3,0 мм от центра диска зрительного нерва. В результате было выделено 8 из 10 слоев сетчатки. Полученные данные заносили в таблицы и статистически обрабатывали. Способ диагностики нейродегенерации сетчатки заключался в расчете интенсивности свечения пикселя двумерного изображения скана сетчатки, что позволяло комплексно оценить структуру слоев сетчатки. Исследовали комплекс ганглиозного слоя, внутреннего плексиформного, внутреннего ядерного слоя и наружного плексиформного слоя. По данным интенсивности свечения пикселей формировалась числовая матрица усредненных значений цветных градаций в рамках анализируемой области, затем программа рассчитывала по специальным алгоритмам гармоники распределения амплитудно-частотного спектра анализируемой области по методу быстрых преобразований Фурье. В соответствии с этим программа сама разбивала область на нужное число клеток, значения в которых усредняются на основании информации о цвете у соседних точек в окрестности ключевых опорных точек.

Результат выводился в виде распределения средних величин – амплитуды свечения пикселей, которые могли быть представлены в виде графика – гармоник полученных данных. Всего формировалось 32 точки гармоник. Программа ЭВМ разработана совместно со специалистами Самарского государственного технического университета (Свидетельство на «Программу диагностики сетчатки глаза» №2013615756 от 19.06.2013).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов с использованием программы Microsoft Office Excel 2003 (лицензия № 54521-75-6140064-17984), пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.). Для оценки достоверности исследования методики ОКТ были проведены расчеты чувствительности (Se) и специфичности (Sp) метода периметрии и ОКТ, на основе полученных данных проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), построены ROC-кривые, рассчитана площадь под кривой AUC (Area Under Curve).

В результате ретроспективного анализа 177 историй болезней пациентов с острыми невритами неясной этиологии, поступивших в глазное отделение стационара СОКБ им.М.И. Калинина с 2007 по 2011 год было показано, что за год выявляется в среднем  $10 \pm 1,46$  случаев рассеянного склероза в глазном отделении, при этом максимальное количество случаев РС приходилось на четвертый год наблюдения после первой манифестации ОН. Под наблюдением находилось 42 пациента с оптическим невритом. Впервые выявленный оптический неврит был началом рассеянного склероз в 34,46% случаях. В 25,98% случаях ОН являлся следствием воспалительных явлений в оболочках головного мозга. Кроме того, по рекомендации врача-офтальмолога в 32,37% случаях РС был впервые установлен по данным МРТ головного мозга в глазном стационаре, по сравнению с 27,33% случаями (38 пациентов), где пациенты имели на руках заключение МРТ головного мозга подтверждающее РС. Диагностика впервые выявленного РС у пациентов с оптическими невритами на основании данных МРТ в 1,2 раза чаще осуществляется в глазном отделении, чем вне глазного стационара.

Характер неврологических и офтальмологических расстройств у пациентов рассеянным склерозом выявил, что наиболее частыми нарушениями были координации движений (что имело место у 84,6 % пациентов), нарушения со стороны двигательной сферы (парезы и параличи) у 77,4% и зрения - 77,19 % пациентов. Нарушения со стороны чувствительной сферы выявлены у 75,43% испытуемых. У 23,6% больных были обнаружены когнитивные нарушения, а также симптомы поражения черепно-мозговых нервов у 9,6% и периферических нервов у 7,89% больных. Зафиксированы тазовые расстройства у 2,6% больных и 1 пациентки психическое расстройство (0,87%). В ходе работы было выявлено, что доля пациентов с нарушением зрения занимает ведущую роль в возрастной группе до 23 лет (65,62%), по сравнению с другими неврологическими расстройствами. На втором месте стоят чувствительные расстройства, нарушения координации движения и двигательные нарушения (52,62% - 59,37%). Таким образом, для ремитирующей формы рассеянного склероза ведущим расстройством помимо двигательных расстройств (84,6 % пациентов) являются нарушения зрения (77,19%) и чувствительной сферы связанные с перенесенным оптическим невритом (75,43%). Степень функциональной недостаточности составила в среднем  $1,92 \pm 0,12$  баллов. У 16 больных РС (14%) отсутствовали признаки неврологических расстройств. Незначительные неврологические нарушения отмечались у 63 больных (55,3%); у 35 человек (30,7%) – умеренные.

У больных с клиническим изолированным синдромом наиболее частыми были нарушения чувствительной сферы (60,86%) и нарушения зрения (58,69%). У 7 пациентов (15,21%) выявлены нарушения связанные с координацией движения. Поражения черепно-мозговых нервов отмечено у 23,91%, у 4 (13,08%) пациентов отмечены двигательные нарушения. У пациентов с КИС отсутствовали признаки неврологических расстройств у 26 человек (56,52%); незначительные неврологические нарушения отмечались у 17 больных (36,98%); умеренные – у 3 человек (6,5%).

Традиционная офтальмологическая диагностика выявила ряд патологических изменений у больных РС, клиническим изолированным синдромом и оптическим

невритом. Болевой синдром за глазом и при движении глазных яблок являлся основной и ведущей жалобой пациентов (при РС в 76,31% случаях, при КИС 52,17%, при ОН в 94,23%). Данные визометрии указывают на достаточно высокие зрительные функции у больных РС без неврита в анамнезе (правый и левый глаз с коррекцией  $0,82 \pm 0,02$  и  $0,67 \pm 0,02$ ) и с невритом в анамнезе (правый и левый глаз с коррекцией  $0,52 \pm 0,06$  и  $0,58 \pm 0,06$ ). У больных с клиническим изолированным синдромом правый и левый глаз с коррекцией  $0,76 \pm 0,03$  и  $0,73 \pm 0,05$ . При остром оптическом неврите визометрия с коррекцией составила для правого глаза  $0,43 \pm 0,06$  и для левого глаза  $0,55 \pm 0,06$ .

Результаты офтальмоскопии выявили, что у 52,63% больных РС и у 65,21% больных КИС отсутствовали признаки изменения глазного дна. В случае оптического неврита отсутствие изменений на глазном дне наблюдалось у 38,46% больных на стороне поражения ОН и у 50% больных в парном глазу.

Наиболее распространенным офтальмоскопическим признаком на глазном дне у больных РС было сглаживание физиологической экскавации у 35,96%; щелевидные дефекты сетчатки у 34,21% больных РС, побледнение ДЗН височной половины наблюдали у 28,07%, проминирование сосудистого пучка у 26,31% больных РС.

У больных КИС наиболее распространенный офтальмоскопический признак на глазном дне – бледность диска зрительного нерва у 14 пациентов (30,4%), гиперемия диска зрительного нерва у 2 пациентов (4,34%).

У больных ОН наиболее распространенный офтальмоскопический признак на глазном дне – сглаживание экскавации и проминирование сосудистого пучка (у 61,53% больных). Отсутствие изменений на глазном дне наблюдалось у 38,46% больных на стороне поражения ОН и у 50% больных в парном глазу. В парном глазу наиболее распространенный офтальмоскопический признак – бледность диска зрительного нерва (34,61%).

Изменения поля зрения на красный цвет отмечено у 57,14% больных РС ( $245,69 \pm 0,86$  градусов по сравнению с контролем  $249,73 \pm 0,48$  ( $t=4,10$ ;  $p<0,05$ )). Изменения поля зрения на зеленый цвет отмечено у 64,32% больных РС

( $161,52 \pm 0,79$  градусов по сравнению с контролем  $169,74 \pm 0,47$  ( $t=8,93$ ;  $p<0,05$ ). Периметрия на цвета у больных РС являлась высокочувствительным методом (доля истинноположительных результатов на красный цвет достигает 95,45%, на зеленый 97,06%). Однако специфичность метода достаточно низкая, достигая на красный цвет 54,34% (AUC=75,6%) и на зеленый цвет 59,31% (AUC=72,8%).

Исследование цветочувствительности у больных КИС с помощью периметрии выявило достоверное сужение суммарного поля зрения на красный цвет, что отмечалось у 63,36% больных и на зеленый у 51,51% больных. Чувствительность и специфичность метода периметрии на красный цвет составила соответственно 53,49% и 81,03% (AUC = 70,2%); на зеленый цвет максимальная чувствительность метода составила 33,33%, специфичность 75,10% (AUC = 71,3%).

Результаты ROC-анализа теста периметрии на зеленый цвет выявило высокую чувствительность метода (79,82%-97,06%), но достаточно низкую его специфичность (54,29%-59,31%), в связи с этим патологические изменения, выявленные традиционными методами диагностики могут быть характерны и для большинства других заболеваний.

Результаты исследования оптической когерентной томографии сетчатки в контрольной группе показали, что общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) находилась в пределах от 62 до 119 мкм, составив в среднем  $95,81 \pm 0,51$  мкм (для обоих глаз). В сегменте TS толщина слоя нервных волокон менялась от 115 до 161 мкм, составив в среднем  $135,25 \pm 0,90$  мкм. В сегменте NS толщина СНВС менялась от 67 до 134 мкм, составив в среднем  $88,00 \pm 0,89$  мкм. В носовом сегменте (N) толщина СНВС находилась в пределах от 53 до 101 мкм, составив в среднем  $66,65 \pm 0,66$  мкм. В нижнем носовом сегменте (NI) толщина СНВС варьировала от 65 до 164 мкм, составив в среднем  $102,00 \pm 1,34$  мкм. В нижнем височном сегменте (TI) толщина СНВС менялась от 72 до 190 мкм, составив в среднем  $138,56 \pm 1,84$  мкм. Толщина сегмента папилломакулярного пучка (PMB) колебалась от 44 до 84 мкм, составив в среднем  $62,58 \pm 0,66$  мкм. Височный сегмент (T) менялся по толщине от 60 до 103 мкм, составив в среднем  $77,61 \pm 0,65$  мкм.

В результате исследования слоя нервных волокон перипапиллярной зоны сетчатки у больных рассеянным склерозом было показано достоверное истончение в обоих глазах по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов (в правом глазу  $82,14 \pm 1,38$  мкм, в левом  $82,58 \pm 1,49$  мкм и в контроле  $95,81 \pm 0,51$  мкм). Слой нервных волокон достоверно истончился в обоих глазах в сегментах T, TI, TS ( $p < 0,01$ ), с меньшей достоверностью в одном глазу в NI, NS сегментах ( $p < 0,05$ ), не выявлено истончения в N сегменте по обоим глазам ( $p > 0,05$ ). Была выявлена положительная корреляция между толщиной слоя нервных волокон и остротой зрения больных рассеянным склерозом, которая наблюдается преимущественно в височных сегментах по обоим глазам. Полученные данные указывают, что истончение СНВС в височных сегментах, может являться характерным признаком нейродегенерации сетчатки у больных рассеянным склерозом.

В нашей группе не выявлено зависимости толщины СНВС от миопической рефракции слабой и средней степени и возрастом пациентов.

Выявлена положительная корреляция между толщиной слоя нервных волокон и остротой зрения больных рассеянным склерозом, которая наблюдается преимущественно в височных сегментах по обоим глазам. Полученные данные указывают, что истончение СНВС в височных сегментах, выявленное с помощью ОКТ, может являться признаком нейродегенеративных изменений у больных демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

Полученные данные о взаимосвязи оптической когерентной томографии перипапиллярной зоны с некоторыми неврологическими показателями выявили, что степень истончения СНВС зависит от степени функциональной недостаточности (по шкале EDSS), продолжительности заболевания РС и распространенности поражения головного мозга и не зависит от размеров очагов. Необходимо отметить, что эта зависимость достоверна главным образом для истончения в височных сегментах (T, TI, TS). Было выявлено, что у больных РС и КИС степень истончения СНВС достоверно зависит от стажа заболевания ( $r = 0,3$ ), от распространенности поражения головного мозга ( $r = 0,2$ ) и от степени

функциональной недостаточности до ( $r=0,19$ ). Показано, что отсутствие ОН не исключает наличия изменений в сетчатке, которые зависят от течения заболевания РС.

Общее среднее значение СНВС (G) находилось в диапазоне от 84 до 94 мкм включительно в обоих глазах. Чувствительность метода ОКТ составила 97,71%, специфичность - 67,1%. Результаты проведения ROC-анализа для СНВС (G) показали, что полученная модель характеризуется хорошим прогнозом (площадь под кривой AUC =74,9%); для T сегмента чувствительность 78,05% и специфичность равна 77,13% (площадь под кривой AUC =82,0%). Для сегмента РМВ чувствительность 84,23% и специфичность метода равна 83,04%, полученная модель характеризуется очень хорошим прогнозом (площадь под кривой AUC =93,0%). Для TS сегмента чувствительность метода 67,54% специфичность равна 66,01%. Расчеты показали, что полученная модель характеризуется хорошим прогнозом (площадь под кривой AUC =72,1%). Для сегмента TI максимальная чувствительность 72,4%, специфичность метода 58,26%. Расчеты показали, что полученная модель для сегмента TI характеризуется средним качеством (площадь под кривой AUC =65,1%).

У пациентов с клиническим изолированным синдромом среднее значение толщины слоя нервных волокон в правом глазу составила  $93,97 \pm 3,03$  мкм и в левом  $95,71 \pm 2,22$  мкм (без отличий от контроля). В обоих глазах выявлено достоверное истончение СНВС в верхнем височном сегменте (TS) в среднем на  $6,84 \pm 2,69$  мкм, и увеличение толщины СНВС в нижнем височном сегменте (TI) в среднем на  $22,73 \pm 4,64$  мкм. Разница между сегментом (TI-TS) составила  $31,19 \pm 2,2$  мкм, что достоверно больше, чем в контроле (TI-TS)= $3,3 \pm 1,82$  мкм ( $t=10,2$ ;  $p<0,01$ ). Увеличение толщины слоя нервных волокон нижнем височном сегменте (TI) связано с отеком сетчатки, который, по-видимому, имеет природу аутоиммунного воспалительного генеза. Для сегмента TS максимальная чувствительность ОКТ = 66,15%, специфичность 78,81%, полученная модель характеризуется средним качеством (площадь под кривой AUC =65,1%). Согласно данным сегмент TI обладает низкой чувствительностью 53,06% (специфичность

80,39%), полученная модель для сегмента ТІ характеризуется низким качеством (площадь под кривой AUC =36,2%).

У больных оптическим невритом неясной этиологии общая толщина слоя нервных волокон сетчатки или СНВС (G) находилась в пределах от 60 мкм до 119 мкм, составив в среднем  $99,32 \pm 1,51$  мкм в пораженном глазу (не отличается от контроля); в интактном глазу от 59 мкм до 113 мкм, составив в среднем  $88,47 \pm 1,62$  мкм (разница между глазами достоверна:  $t=3,46$ ;  $p<0,05$ ). Согласно ROC-анализу сегмент TS обладает чувствительностью 75,00% и специфичностью 78,28%, полученная модель для сегмента TS характеризуется хорошим качеством (площадь под кривой AUC =72,1%). Для ТІ сегмента чувствительность метода составила 53,06%, специфичность 85,56%, полученная модель для сегмента ТІ характеризуется неудовлетворительным качеством (площадь под кривой AUC = 48,6%). Для сегмента PMB чувствительность 18,92% и специфичность 75,68%, полученная модель для сегмента PMB характеризуется неудовлетворительным качеством (площадь под кривой AUC =37,6%).

При линейном измерении было показано, что характер и степень нейродегенерации также выражен у пациентов с РС. На ранних стадиях развития демиелинизирующего процесса в ЦНС у пациентов с КИС, степень истончения в перипапиллярной зоне и макуле различна: около диска зрительного нерва слой нервных волокон истончен, внутренние слои сетчатки остаются практически без изменений, однако в парамакулярной области отмечается истончение ганглионарного слоя, наружного плексиформного слоя, слоя фоторецепторов. У пациентов с ОН невыясненной этиологии поверхностные слои сетчатки вблизи диска зрительного нерва утолщены, по мере удаления от края диска они истончаются мало отличаясь от контроля. Однако, в интактном глазу выявлено истончение ганглионарного слоя и внутреннего ядерного в парамакулярной области, истончение слоя нервных волокон в перипапиллярной зоне и увеличение толщины практически всех внутренних слоев сетчатки по сравнению с контролем.

С помощью программы для электронно-вычислительных машин, был проведен комплексный анализ слоев сетчатки в парамакулярной области и рассчитана средняя величина гармоник в виде средней амплитуды свечения пикселя (ИСП). В результате величина ИСП у больных РС ( $96,51 \pm 3,2$ ) и КИС ( $121,2 \pm 10,64$ ) была достоверно меньше контроле ( $t=8,5$ ;  $t=4,1$ ;  $178,3 \pm 9,0$ ). У больных ОН величина ИСП ( $198,5 \pm 14,0$ ) достоверно не отличалась от контроля. Графически было продемонстрирована разница между группами и контролем.

Таким образом, ОКТ является высокоточным объективным методом диагностики заболеваний сетчатки и зрительного нерва; позволяет прижизненно оценить структурные и гистологические изменения в слоях сетчатки и выявить нейродегенерацию сетчатки на ранней стадии развития ДЗЦНС. Показано, что специфическим ранним признаком демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы являются изменения на глазном дне в виде истончения слоев сетчатки, как в перипапиллярной зоне, так и в парамакулярной области. При этом оптический неврит как клиническое проявление воспалительной стадии заболевания не является специфическим признаком демиелинизирующего процесса, и может быть началом самых различных воспалительных заболеваний. ОКТ является недорогим и перспективным методом диагностики для оценки динамики нейродегенерации сетчатки у больных демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

## ВЫВОДЫ

1. Офтальмологическая диагностика в сочетании с оптической когерентной томографией позволяет эффективно выявлять нейродегенеративные изменения в слоях сетчатки и ее структуре при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. Метод оптической когерентной томографии с использованием «Аксональной программы», позволил выявить нейродегенеративные изменения в сетчатке при рассеянном склерозе у 68,42% больных, при клиническом изолированном синдроме у 54,34% больных

2. Традиционная офтальмологическая диагностика позволяет выявить нейродегенеративные изменения в сетчатке у 47,37 % больных рассеянным склерозом и у 38,10% больных клиническим изолированным синдромом. Специфичность метода периметрии на цвета у больных демиелинизирующими заболеваниями ниже на 13,7% по сравнению с методом оптической когерентной томографии.

3. Неврологический дефицит у больных рассеянным склерозом достоверно коррелирует со степенью истончения слоев сетчатки и распространенностью поражения головного мозга ( $r=0,20$ ). При нарастании стажа заболевания и функциональной недостаточности у больных рассеянным склерозом и клиническим изолированным синдромом степень истончения слоев сетчатки увеличивается ( $r=0,30$  и  $r=0,19$ ).

4. Высокочувствительным и специфичным маркером нейродегенеративных изменений сетчатки при демиелинизирующих заболеваниях являются височные сегменты слоев нервных волокон (T, TI, TS). При этом отмечено, что толщина височных сегментов слоя нервных волокон сетчатки меньше носовых сегментов на 6 мкм. В среднем слой нервных волокон сетчатки в височных сегментах меньше на  $12,33 \pm 1,59$  мкм по сравнению с контролем у больных рассеянным склерозом и на  $6,84 \pm 2,69$  мкм у больных клинически изолированным синдромом.

5. Разработанная программа для электронно-вычислительных машин на основе предложенного способа позволила оптимизировать комплексную оценку слоев сетчатки и ее структуру парамакулярной зоны и повысить точность диагностики демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. У больных рассеянным склерозом изменения в гармониках наблюдались у 74,23%, по сравнению с результатами оптической когерентной томографии 68,42%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным, обратившимся к офтальмологу с подозрением на оптический неврит, в том числе, без изменений на глазном дне и после перенесенного оптического неврита, рекомендуется проведение оптической когерентной томографии обоих глаз и комплексная оценка слоев сетчатки с помощью предложенного способа.

2. При работе с «Аксональной программой» на оптическом когерентном томографе у пациентов с подозрением на демиелинизирующее заболевание следует обратить внимание на общую толщину слоя нервных волокон сетчатки (G), значение которого составляет  $93 \text{ мкм}$  и менее.

3. При выявлении офтальмологом «Аксональной программой» изменений в слое нервных волокон сетчатки независимо от типа прибора ОКТ, при обследовании перипапиллярной зоны сетчатки следует обратить внимание на асимметрию между слоем нервных волокон височного сегмента и носового, а также верхнего и нижнего сегмента, в случае если  $T < N$  более чем на  $6,4 \pm 1,39 \text{ мкм}$  в обоих глазах, а также если  $TS < TI$  более чем на  $31,2 \pm 2,2 \text{ мкм}$  в обоих глазах следует подозревать демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы и направить пациента для дополнительных исследований к врачу неврологу.

4. При направлении неврологом пациента с подозрением на демиелинизирующее заболевание, с РС или с КИС на офтальмологическое обследование, следует дополнить обследование ОКТ сетчатки и ее комплексной оценкой с помощью предложенного способа.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аутоиммунные заболевания в неврологии [Текст] / И.А. Завалишин, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко [и др.]. – М. : РООИ «Здоровье человека», 2014. – 400 с.
2. Ашуров, А.М. Синуситы и заболевания зрительного нерва [Текст] / А.М. Ашуров, Х.М. Камиллов // Вестник офтальмологии. – 2004. – № 4. – С. 36–37.
3. Богданов, И.Ю. Риногенный ретробульбарный неврит [Текст] / И.Ю. Богданов // Российская оториноларингология. – 2006. – № 1(20). – С. 3–5.
4. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину [Текст] / В.В. Власов. – М., 2001. – 392 с.
5. Возженников, А.Ю. Синдром ретробульбарного неврита в ранней диагностике рассеянного склероза [Текст] / А.Ю. Возженников, В.В. Малинина, И.Г. Богданова // Сб. ст. : Актуальные проблемы клинической медицины. – Ульяновск, 1997. – Т. 2. – С. 21–24.
6. Восьмилетний опыт использования оптической когерентной томографии в офтальмологии [Текст] / А.Г. Щуко, С.А. Алпатов, С.И. Жукова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 122, № 3. – С. 34–36.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
8. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания [Текст] / Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко. – М. : Миклош, 2004. – 540 с.
9. Гусева, М.Р. Результаты клинко-иммуногенетического обследования при оптических невритах у детей с достоверным рассеянным склерозом [Текст] / М.Р. Гусева, С.Ю. Бойко, И.О. Маслова // Неврологический журнал. – 1999. – № 5. – С. 10–15.

10. Дебют рассеянного склероза с изолированных клинических симптомов поражения спинного мозга (клинико-МРТ сопоставление) [Текст] / З.А. Гончарова, В.А. Балязин, Н.А. Фомина-Чертоусова [и др.] // Сб. ст. Рассеянный склероз: 30 лет спустя. – Новосибирск, 2011. – С. 71–75.
11. Елисеева, Д.Д. Регуляторные Т-клетки CD4+CD25+FOXP3 при ремиттирующем рассеянном склерозе [Текст] / Д.Д. Елисеева, С.Н. Быковская, И.А. Завалишин // Сб. ст. : Рассеянный склероз: 30 лет спустя. – Новосибирск, 2011. – С. 53–58.
12. Задоянный, Л.В. Миогенные офтальмопатии [Текст] / Л.В. Задоянный, В.Н. Жданова, Н.Н. Братусь // Сб. науч. ст. : Актуальные вопросы нейроофтальмологии. – М., 2011. – С. 13–14.
13. Захарова, М.Н. К вопросу о связи рассеянного склероза и ретробульбарного неврита (биохимические и иммунологические аспекты) [Текст] / М.Н. Захарова, А.Н. Дзюба, Б.Т. Хайдаров // Сб. ст. : Материалы межобластной науч.-практич. конф. по инфекционным заболеваниям нервной системы. – М., 1990. – С. 151–153.
14. Зеленцов, С.Н. Роль оптической когерентной томографии в диагностике рассеянного склероза [Текст] / С.Н. Зеленцов, В.М. Зеленцова // Сб. науч. ст. : Актуальные вопросы нейроофтальмологии. – М., 2011. – С. 13–14.
15. Иммуногенетика оптического неврита у детей с рассеянным склерозом [Текст] / М.Р. Гусева, С.Ю. Бойко, М.А. Судомоина [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 6. – С. 15–18.
16. Карлова, И.З. Клинико-иммунологические особенности оптического неврита при рассеянном склерозе [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / И.З. Карлова. – М., 1997. – 137 С.
17. Карнаух, В.Н. Инвалидизация и трудоспособность больных рассеянным склерозом [Текст] / В.Н. Карнаух // Экспертиза и реабилитация. – 2010. – № 4. – С. 11.

18. Клинико-иммуногенетический метод прогноза ретробульбарного неврита как дебюта рассеянного склероза [Текст] / В.Ф. Прокофьев, И.А. Грибачева, В.И. Коненков [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – Т. 90, Вып. 11. – С. 43–47.
19. Клинические особенности течения оптического неврита при рассеянном склерозе [Текст] / В.В. Нероев, И.З. Карлова, И.В. Пленкина [и др.] // Офтальмохирургия. – 2006. – № 3. – С. 12–15.
20. Коваленко, А.В. Оптимизация алгоритма обследования зрительного анализатора при рассеянном склерозе [Текст] / А.В. Коваленко, Г.Н. Бисага // Сб. тез. : Современные проблемы рассеянного склероза: теория и практика. – М., 2011. – С. 153–154.
21. Колотова, А.И. Нейроофтальмологическая симптоматика рассеянного склероза [Текст] / А.И. Колотова, О.Д. Зуева // Вестник офтальмологии. – 2002. – Т. 118, № 2. – С. 37–39.
22. Манойлова, И.К. Особенности течения ретробульбарного неврита при алкогольной интоксикации [Текст] / И.К. Манойлова, М.И. Акмаева // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, Вып. 2. – С. 161–163.
23. Матюшко, Н.Г. Определение критической частоты слияния световых мельканий у больных рассеянным склерозом [Текст] / Н.Г. Матюшко, С.В. Скицюк // Врачебное дело. – 1990. – № 2. – С. 92–93.
24. Мосин, И.М. Оптическая когерентная томография [Текст] / И.М. Мосин // Клиническая физиология зрения: Очерки / Под ред. А.М. Шамшиновой. – М., 2006. – С. 785–858.
25. Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе : диагностика возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты) [Текст] / В.С. Акопян, А.Н. Бойко, М.В. Давыдовская [и др.] // Офтальмология. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 32–36.

26. О патогенезе ретробульбарного неврита [Текст] / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова, А.Н. Дзюба [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1992. – Т. 92, Вып. 2. – С. 3–5.
27. Об исходах ретробульбарных невритов у молодых больных в ближайшие и отдаленные сроки [Текст] / И.К. Манойлова, М. А. Акмаева, Т.Ю. Богданова [и др.] // Сб. науч. тр. – Юбилейная конф. Т.И. Ерошевского. – М., 2005. – С. 480–483.
28. Оптическая когерентная томография у детей с ранними стадиями активной ретинопатии недоношенных [Текст] / А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, И.Г. Трифаненкова [и др.] // Офтальмохирургия. – 2005. – № 4. – С. 48–51.
29. Орлова, Е.В. Роль катехоламинов и toll-подобных рецепторов в иммунорегуляции при рассеянном склерозе [Текст] / Е.В. Орлова, А.Н. Бойко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 8, Вып. 2. – С. 82–85.
30. Особенности реабилитации при рассеянном склерозе [Текст] / А.В. Захаров, Н.И. Кузнецова, Е.В. Хивинцева [и др.] // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, Вып. 1. – С. 110–114.
31. Оценка рисков трансформации монофокального клинически изолированного синдрома в клинически достоверный рассеянный склероз [Текст] / А.В. Захаров, Е.В. Хивинцева, И.Е. Повереннова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 2, Вып. Рассеянный склероз. – С. 28–32.
32. Парканская, В.И. Невриты зрительного нерва как обострение хронического демиелинизирующего процесса в ЦНС [Текст] / В.И. Парканская. – М., 1985. – 230 С.
33. Рассеянный склероз: учебное пособие для послевузовского образования. / Повереннова И.Е., Власов Я.В., Хивинцева Е.В., Захаров А.В., Кузнецова Н.И. — Самара: СамГМУ, 2009. — 56с.

34. Подсевакина, Т.А. Роль современных методов визуализации при рассеянном склерозе [Текст] / Т.А. Подсевакина, Е.Ю. Зубкова // Сб. Ерошевские чтения. – Самара, 2012. – С. 321–324.
35. Покровская, В.И. Функциональное состояние зрительного нерва у больных рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом [Текст] : автореф. ... канд. мед. наук / В.И. Покровская. – М., 1988. – 24 с.
36. Покровская, З.А. Зрительная паттерн-стимуляция в ранней диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы [Текст] / З.А. Покровская, В.И. Парканская, И.А. Завалишин // Журнал невропатологии психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – Т. 90, Вып. 12. – С. 28–31.
37. Рассеянный склероз с позднем дебютом [Текст] / Э.З. Якупов, Т.В. Матвеева, А.Р. Хакимова [и др.] // Неврологический вестник. – 2010. – Т. 12, Вып. 1. – С. 66–70.
38. Рассеянный склероз. Новое в эпидемиологии, иммунологии, лечении [Текст] / А.Г. Ильвес, И.Г. Никифорова, А.М. Петров [и др.] // Нейроиммунология. – 2007. – Т. 5, № 3/4. – С. 60–65.
39. Результаты длительного наблюдения клинически изолированного синдрома [Текст] / А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, Я.В. Власов [и др.] // Нейроиммунология. – 2013. – Т. XI, № 1/2. – С. 58–59.
40. Родин, А.С. Возможности новых оптических сканирующих приборов (ОСТ и RТА) в диагностике заболеваний центральной зоны сетчатки [Текст] / А.С. Родин // Офтальмология. – 2004. – Т. 1, № 3. – С. 34–37.
41. Роженцов, В.В. Способ определения критической частоты слияния световых мельканий [Текст] / В.В. Роженцов // Офтальмология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 29–32.
42. Романова, Е.В. Глазные проявления при рассеянном склерозе [Текст] / Е.В. Романова // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 1. – С. 51–52.
43. Семина, Е.А. Синдром ретробульбарного неврита [Текст] / Е.А. Семина. – М. : Медицина, 1994. – 149 с.

44. Современные аспекты оказания медико-социальной помощи больным рассеянным склерозом в Самарской области [Текст] / Я.В. Власов, И.Е. Повереннова, Н.И. Кузнецова [и др.] // Нейроиммунология. – 2011. – Т. IX, № 3/4. – С. 46.
45. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода [Текст] / А.В. Свирин, Ю.И. Кийко, Б.В. Обруч [и др.] // Клиническая офтальмология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 50–52.
46. Спири́н, Н.Н. Авонекс в превентивной терапии рассеянного склероза [Текст] / Н.Н. Спири́н, А.Н. Бойко // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 22, Спец. вып. Неврология. Психиатрия. – С. 126-128.
47. Спири́н, Н.Н. Побочные эффекты терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), по данным регистра рассеянного склероза Ярославской области [Текст] / Н.Н. Спири́н // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 8. – С. 27–33.
48. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз [Текст] / И.Д. Столяров, Б.А. Острова. – СПб., 2002. – 176 с.
49. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты [Текст] / И.Д. Столяров, А.Н. Бойко. – СПб., 2008. – 320 с.
50. Тотолян, Н.А. Оптиконейромиелит [Текст] : учебное пособие / Н.А. Тотолян, А.А. Скоромец. – СПб., 2009. – 56 с.
51. Тотолян, Н.А. Острый диссеминированный энцефаломиелит [Текст] : учебное пособие / Н.А. Тотолян, А.А. Скоромец. – СПб., 2009. – 44 с.
52. Трон, Е.Ж. Заболевания зрительного пути [Текст] / Е.Ж. Трон. – Л. : Медицина, 1968. – 551 с.
53. Центральные и периферические механизмы действия в реабилитации больных рассеянным склерозом [Текст] / Ф.А. Хабиров, О.С. Кочергина, Н.Н. Бабичева [и др.] // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, Вып. 1. – С. 32–36.

54. Шмидт, Т.Е. Прогностическое значение, дифференциальный диагноз и лечение ретробульбарного неврита при рассеянном склерозе [Текст] / Т.Е. Шмидт, Т.Д. Жученко, К.С. Лукьянова // Сб. ст. : Вопросы ранней диагностики и лечения демиелинизирующих заболеваний нервной системы. – Ступино, 1999. – С. 91–97.
55. Шмидт, Т.Е. Рассеянный склероз [Текст] / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. – М. : Медицина, 2003. – 160 с.
56. A functional MRI study of movement-associated cortical changes in patients with Devic's neuromyelitis optica [Text] / M.A. Rocca, F. Agosta, D.M. Mezzapesa [et al.] // NeuroImage. – 2004. – Vol. 1. – P. 1061–1068.
57. Advances in imaging to support the development of novel therapies for multiple sclerosis [Text] / D.H. Miller, D.R. Altmann, D.T. Chard [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 91(4). – P. 621–634.
58. Age and retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral domain optical coherence tomography [Text] / J.Y. Lee, Y.H. Hwang, S.M. Lee [et al.] // Korean J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 26(3). – P. 163–168.
59. Alamouti, B. Retinal thickness decreases with age: an OCT study [Text] / B. Alamouti, J. Funk // Brit. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87, № 7. – P. 899–901.
60. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography [Text] / P.D. Andrew, S. Henderson, T. Anand [et al.] // J. Brain. – 2008. – Vol. 131, № 1. – P. 277–287.
61. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography [Text] / A.P.D. Henderson, S.A. Trip, P.G. Schlottmann [et al.] // Brain. – 2008. – Vol. 131(1). – P. 277–287.
62. Association of retinal nerve fibre layer thickness measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy and optical coherence tomography with disc size and axial length [Text] / A. Nagai–Kusuhara, M. Nakamura, M. Fujioka [et al.] // Brit. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 92, № 2. – P. 186–190.
63. Axial length and optic size in normal eyes [Text] / C. Oliveira, N. Harizman, C.A. Girkin [et al.] // Brit. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91, № 1. – P. 37–39.

64. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions [Text] / B. Ferguson, M.K. Matyszak, M.M. Esiri [et al.] // *Brain*. – 1997. – Vol. 120(Pt. 3). – P. 393–399.
65. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis [Text] / V. Pueyo, J. Martin, J. Fernandez [et al.] // *Mult. Scler.* – 2008. – Vol. 14(5). – P. 609–614.
66. Bynke, H. Diagnostic value of visual evoked response, clinical eye examination and CSF analysis in chronic myelopathy [Text] / H. Bynke, J.E. Olsson, I. Rosen // *Acta. Neurol. Scand.* – 1977. – Vol. 56. – P. 55–69.
67. Cettomai, D. Reproducibility of Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis [Text] / D. Cettomai, M. Pulicken, E. Gordon-Lipkin // *Arch. Neurol.* – 2008. – Vol. 65(9). – P. 1218–1222.
68. Chan, J.W. Early diagnosis, monitoring, and treatment of optic neuritis [Text] / J.W. Chan // *Neurologist*. – 2012. – Vol. 18(1). – P. 23–31.
69. Cheng, J.X. Coherent anti-Stokes Raman scattering microscopy: instrumentation, theory, and applications [Text] / J.X. Cheng, X.S. Xie // *J. Phys. Chem. B.* – 2004. – Vol. 108. – P. 827–840.
70. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: an optical coherence tomography study [Text] / C. Oreja-Guevara, S. Noval, J. Alvarez-Linera [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(3). – P. e33907.
71. Comparison of Fourier-domain and time-domain optical coherence tomography in the detection of band atrophy of the optic nerve [Text] / L.V.F. Costa-Cunha, L.P. Cunha, R.F.S. Malta [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2009. – Vol. 147(1). – P. 56–62.
72. Comparison of optical coherence tomography models OCT1 and Stratus OCT for macular retinal thickness measurement [Text] / V. Pierre-Kahn, R. Tadayoni, B. Haouchine [et al.] // *British Journal of Ophthalmology*. – 2005. – Vol. 89(12). – P. 1581–1585.

73. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measurements in healthy subjects using fourier and time domain optical coherence tomography [Text] / I. Pinilla, E. Garcia-Martin, M. Idoipe [et al.] // J. Ophthalmol. – 2012. – Article ID 1070053. – P. 1–6.
74. Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite [Text] / L.J. Balcer, M.L. Baier, J.A. Cohen [et al.] // Neurology. – 2003. – Vol. 61. – P. 1367–1373.
75. Correlation between Morphological and Functional Retinal Impairment in Multiple Sclerosis Patients [Text] / V. Parisi, G. Manni, M. Spadaro [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 1999. – Vol. 40. – P. 2520–2527.
76. Costello, F. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography [Text] / F. Costello, Stuart Coupland, William Hodge // Journal of Virology. – 2008. – Vol. 82, № 17. – P. 8882–8886.
77. Cup to disc ratio by optical coherence tomography is abnormal in Multiple Sclerosis [Text] / S. Saidha, C.V. Warner, S.B. Syc [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 302(1/2). – P. 19–24.
78. Daley, M.L. Flicker fusion thresholds in multiple sclerosis. A functional measure of neurological damage [Text] / M.L. Daley, R.L. Swank, C.M. Ellison // Arch. Neurology. – 1979. – Vol. 36, № 5. – P. 292–295.
79. Damage of macular ganglion cell complex and peripapillary retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis [Text] / M.V. Davydovskaia, M.A. Tsysar', A.N. Boïko [et al.] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2012. – Vol. 112, (2 Pt. 2). – P. 47–51.
80. De Schweinitz, Dr.G.E. Concerning certain ocular interpretations of focal infections, exclusive of those types which are commonly attributed to this etiologic feature, being a clinical study. An Address delivered before the Societe francaise d'Ophtalmologie 1924 [Text] / Dr. G.E. De Schweinitz // Br. J. Ophthalmol. – 1924. – Vol. 8. – P. 423–442.

81. Decreased retinal ganglion cell layer thickness in patients with type 1 diabetes [Text] / H.W. Dijk, F.D. Verbraak, P.H. Kok [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2010. – Vol. 51(7). – P. 3660–3665.
82. Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT [Text] / G. Savini, C. Bellusci, M. Carbonelli [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 124. – P. 1111–1117.
83. Determinants of ganglion cell-inner plexiform layer thickness measured by high-definition optical coherence tomography [Text] / V.T. Koh, Y.C. Tham, C.Y. Cheung [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53, № 9. – P. 5853–5859.
84. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT [Text] / D.L. Budenz, D.R. Anderson, R. Varma [et al.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – P. 1046–1052.
85. Determinants of retinal nerve fiber thickness measured by Stratus OCT [Text] / D.L. Budenz, D.R. Anderson, R. Varma [et al.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, № 4. – P. 1046–1052.
86. Diagnostic ability of retinal nerve fiber layer thickness measurements and neurologic hemifield test to detect chiasmal compression [Text] / C.H. Moon, S.H. Lee, B.T. Kim [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53(9). – P. 5410–5415.
87. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the «McDonald Criteria» [Text] / C.H. Polman, S.C. Reingold, G. Edan [et al.] // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 840–846.
88. Early neurodegeneration in the retina of type 2 diabetic patients [Text] / H.W. Dijk, F.D. Verbraak, P.H. Kok [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53(6). – P. 2715–2719.
89. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head [Text] / K.R. Sung, G. Wollstein, R.A. Bilonick [et al.] // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – P. 1119–1124.

90. Elbol, P. Retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis [Text] / P. Elbol, K. Work // *Acta Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 68. – P. 481–486.
91. Evaluation of heredity as a determinant of retinal nerve fiber layer thickness as measured by optical coherence tomography [Text] / J.L. Hougaard, L. Kessel, B. Sander [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science.* – 2003. – Vol. 44. – P. 3011–3016.
92. Evaluation of the effect of aging on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography [Text] / A. Kanamori, M.F. Escano, A. Eno [et al.] // *Ophthalmologica.* – 2003. – Vol. 217, № 3. – P. 273–278.
93. Evaluation of the effect of aging on the retinal nerve fiber layer thickness using scanning laser polarimetry [Text] / Q.M. Chi, G. Tomita, K. Inazumi [et al.] // *J. Glaucoma.* – 1995. – Vol. 4(6). – P. 406–413.
94. Familial Mediterranean fever-associated mutation pyrin EI48Q as a potential risk factor for multiple sclerosis [Text] / T. Kumpfel, L.A. Gerdes, T. Wacker [et al.] // *Multiple Sclerosis Journal.* – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 1229–1238.
95. Fernandes, D.B. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography [Text] / D.B. Fernandes, A.S. Raza, R.G. Nogueira // *Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 120(2). – P. 387–394.
96. Fetal growth restriction induced by chronic placental insufficiency has long-term effects on the retina but not the optic nerve [Text] / M. Loeliger, J. Duncan, S. Louey [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46, № 11. – P. 3300–3308.
97. Fjeldstad, C. Reduced retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with multiple sclerosis with no history of optic neuritis identified by the use of spectral domain high-definition optical coherence tomography [Text] / C. Fjeldstad, M. Bemben, G. Pardo // *J. Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 18(11). – P. 1469–1472.

98. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography [Text] / I. Contreras, S. Noval, G. Rebolleda [et al.] // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – P. 2338–2344.
99. Fourier-domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy [Text] / E. Garcia-Martin, V. Pueyo, I. Pinilla [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2011. – Vol. 52(7). – P. 4124–4131.
100. Galetta, K.M. Optical Coherence Tomography (OCT) [Text] / K.M. Galetta, P.A. Calabresi, E.M. Frohman // *Imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration neurotherapeutics*. – 2011. – Vol. 8(1). – P. 117–132.
101. Gelfand, J.M. Boscardin retinal axonal loss begins early in the course of multiple sclerosis and is similar between progressive phenotypes [Text] / J.M. Gelfand, D.S. Goodin // *Joh PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(5). – P. e36847.
102. Giesser, S.B. *Primer on Multiple Sclerosis* [Text] / S.B. Giesser. – Los Angeles, 2011. – 484 p.
103. Green, A.J. Getting beyond the ganglion cell : morphometric adjustments for retinal optical coherence tomography in multiple sclerosis [Text] / A.J. Green // *Arch. Neurol*. – 2012. – Vol. 95. – P. 1–3.
104. Growth of the human optic disc and nerve during gestation, childhood, and early adulthood [Text] / S. Rimmer, C. Keating, T. Chou [et al.] // *Am. J. Ophthalmol*. – 1993. – Vol. 116, № 6. – P. 748–753.
105. Gundogan, F.C. Is Optical Coherence Tomography Really a New Biomarker Candidate in Multiple Sclerosis? A Structural and Functional Evaluation [Text] / F.C. Gundogan, S. Demirkaya, G. Sobaci // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48. – P. 5773–5781.
106. Herrero, R. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis [Text] / R. Herrero, E. Garcia-Martin, C. Almarcegui // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2012. – Vol. 53(13). – P. 8344–8349.

107. Influence of birth parameters on peripapillary nerve fiber layer and macular thickness in six-year-old children [Text] / X.Y. Wang, S.C. Huynh, E. Rochtchina [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142, № 3. – P. 505–507.
108. Intra and interoperator reproducibility of retinal nerve fibre and macular thickness measurements using Cirrus Fourier-domain OCT [Text] / E. Garcia-Martin, I. Pinilla, M. Idoipe [et al.] // *Acta Ophthalmologica.* – 2011. – Vol. 89(1). – P. e23–e29.
109. Kallenbach, K. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review [Text] / K. Kallenbach, J. Frederiksen // *Eur. J. Neurol.* – 2007. – Vol. 14, № 8. – P. 841–849.
110. Kurtzke, J.F. Optic neuritis or multiple sclerosis [Text] / J.F. Kurtzke // *Arch. Neurol.* – 1985. – Vol. 42. – P. 704–710.
111. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis [Text] / M.L. Baier, G.R. Cutter, R.A. Rudick [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64. – P. 992–995.
112. Macular thickness measurements in healthy subjects with different axial lengths using optical coherence tomography [Text] / Y. Wakitani, M. Sasoh [et al.] // *Retina.* – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 177–182.
113. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis [Text] / B.M. Burkholder, B. Osborne, M.J. Loguidice [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66(11). – P. 1366–1372.
114. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain [Text] / K. Schmierer, F. Scaravilli, D.R. Altmann [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 56. – P. 407–415.
115. Neurodegeneration of the retina in type 1 diabetic patients [Text] / A. Araszkievicz, D. Zozulińska-Ziółkiewicz, M. Meller [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012. – Aug 22. – pii: AOP99.
116. New imaging techniques in the diagnosis of multiple sclerosis [Text] / Y. Fu, T.M. Talavage, Ji-Xin Cheng [et al.] // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2008. – Vol. 2, № 9. – P. 1055–1065.

117. Nolan, R. Fingolimod treatment in multiple sclerosis leads to increased macular volume [Text] / R. Nolan, J.M. Gelfand, A.J. Green // *Neurology*. – 2013. – № 80(2). – P. 139–144.
118. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy [Text] / S.A. Trip, P.G. Schlottmann, S.J. Jones [et al.] // *Neuroimage*. – 2006. – Vol. 31. – P. 286–293.
119. Optic nerve head morphometry in healthy adults using confocal laser tomography [Text] / M.M. Hermann, I. Theofylaktopoulos, N. Bangard [et al.] // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 88, № 4. – P. 761–765.
120. Optical coherence tomography [Text] / D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin [et al.] // *Science*. – 1991. – Vol. 254. – P. 1178–1181.
121. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis [Text] / M. Pulicken, E. Gordon-Lipkin, L.J. Balcer [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 2085–2092.
122. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis [Text] / A. Petzold, J.F. de Boer, S. Schippling [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9(9). – P. 921–932.
123. Optical coherence tomography applied for measurement of nerve fiber layer thickness in normal eyes [Text] / X. Liu, Y. Ling, R. Luo, [et al.] // *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* – 2000. – Vol. 36(5). – P. 362–365.
124. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis [Text] / Xue-Fei He, Yi-Ting Liu, Cheng Peng [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 5(3). – P. 401–405.
125. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis [Text] / R.T. Naismith, N.T. Tutlam, J. Xu [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72. – P. 1077–1082.
126. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies [Text] / J.N. Ratchford, M.E. Quigg, A. Conger [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P. 302–308.

127. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions [Text] / C.L. Shields, A. Mashayekhi, C.K. Luo [et al.] // *J. Pediatr. Ophthalmol. & Strabism.* – 2004. – Vol. 41, № 6. – P. 338–344.
128. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome [Text] / O. Outteryck, H. Zephir, S. Defoort [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66(11). – P. 1373–1377.
129. Optical coherence tomography in multiple sclerosis [Text] / E. Frohman, F. Costello, R. Zivadinov [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 853–863.
130. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis [Text] / R.T. Naismith, N.T. Tutlam, J. Xu [et al.] // *Neurology.* – 2009. – Vol. 73(1). – P. 46–52.
131. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis [Text] / S.B. Syc, S. Saidha, S.D. Newsome [et al.] // *Brain.* – 2012. – Vol. 135(Pt. 2). – P. 521–533.
132. Pantano, P. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies [Text] / P. Pantano, C. Mainero, F. Caramida // *J. Neuroimaging.* – 2006. – Vol. 16(2). – P. 104–114.
133. Patel, C.K. Optical coherence tomography under general anesthesia in a child with nystagmus [Text] / C.K. Patel, S.D.M. Chen, A.D. Farmery // *Amer. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137, № 6. – P. 1127–1129.
134. Patel, N.B. Influence of Anterior Segment Power on the Scan Path and RNFL Thickness Using SD-OCT [Text] / N.B. Patel, B. Garcia, R.S. Harwerth // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53(9). – P. 5788–5798.
135. Pattern of macular thickness changes measured by ocular coherence tomography in patients with multiple sclerosis [Text] / K. Gugleta, M. Mehling, A. Kochkorov [et al.] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* – 2008. – Vol. 225(5). – P. 408–412.
136. Perimetric and peri-papillary nerve fibre layer thickness findings in multiple sclerosis [Text] / G. Kitsos, E.T. Detorakis, S. Papakonstantinou [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2011. – Vol. 18(5). – P. 719–725.

137. Peripapillary nerve fiber layer thickness profile determined with high speed, ultrahigh resolution optical coherence tomography high-density scanning [Text] / M.L. Gabriele, H. Ishikawa, G. Wollstein [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48(7). – P. 3154–3160.
138. Porciatti, V. Retinal and cortical responses to chromatic contrast stimuli: specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis [Text] / V. Porciatti, F. Sartucci // *Brain*. – 1996. – Vol. 119. – P. 723–740.
139. Quantification of nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography [Text] / J.S. Schuman, M.R. Hee, C.A. Puliafito [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113, № 5. – P. 586–596.
140. Quantitative interpretation of magnetization transfer [Text] / R.M. Henkelman, X.M. Huang, Q.S. Xiang [et al.] // *Magn. Reson. Med.* – 1993. – Vol. 29. – P. 759–766.
141. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis [Text] / N. Evangelou, M.M. Esiri, S. Smith [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2000. – Vol. 47. – P. 391–395.
142. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis [Text] / W.I. McDonald, A. Compston, G. Edan [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 121–127.
143. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis [Text] / J.B. Fisher, D.A. Jacobs, C.E. Markowitz [et al.] // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 324–332.
144. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis [Text] / S. Saidha, E.S. Sotirchos, J. Oh. [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 1. – P. 1–10.
145. Repka, M.X. Retinal nerve fiber layer thickness in amblyopic eyes [Text] / M.X. Repka, N. Goldenberg–Cohen, A.R. Edwards // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142, № 2. – P. 247–251.

146. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography [Text] / J.S. Schuman, T. Pedut-Kloizman, E. Hertzmark [et al.] // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103(11). – P. 1889–1898.
147. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using Stratus OCT [Text] / L.A. Paunescu, J.S. Schuman, L.L. Price [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1716–1724.
148. Reproducibility of retinal nerve fibre layer measurements using the Stratus OCT in normal and glaucomatous eyes [Text] / D.L. Budenz, S.T. Chang, X. Huang [et al.] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2005. – Vol. 46(7). – P. 2440–2446.
149. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects [Text] / L. Jeanjean, G. Castelnovo, B. Carlander [et al.] // *Rev. Neurol.* – 2008. – Vol. 164(11). – P. 927–934.
150. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography [Text] / T. Oberwahrenbrock, S. Schippling, M. Ringelstein [et al.] // *Mult. Scler. Int.* – 2012. – Article ID 530305. – P. 1–10.
151. Retinal ganglion cell damage induced by spontaneous autoimmune optic neuritis in MOG-specific TCR transgenic mice [Text] / Y. Guan, K.S. Shindler, P. Tabuena [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – Vol. 178. – P. 40–48.
152. Retinal ganglion cell layer volumetric assessment by spectral-domain optical coherence tomography in multiple sclerosis: application of a high-precision manual estimation technique [Text] / E.C. Davies, K.M. Galetta, D.J. Sackel [et al.] // *J. Neuroophthalmol.* – 2011. – Vol. 31(3). – P. 260–264.
153. Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis [Text] / M.S. Zaveri, A. Conger, A. Salter [et al.] // *Arch Neurol.* – 2008. – Vol. 65, № 7. – P. 924–928.

154. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis [Text] / E. Gordon-Lipkin, B. Chodkowski, D.S. Reich [et al.] // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69(16). – P. 1603–1609.
155. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease [Text] / R. Inzelberg, J.A. Ramirez, P. Nisipeanu [et al.] // *Vision Res*. – 2004. – Vol. 44. – P. 2793–2797.
156. Retinal nerve fibre layer thickness profile in normal eyes using third-generation optical coherence tomography [Text] / M. Scaf, A.B. Bernardes, J.A. Cardillo [et al.] // *Eye*. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 431–439.
157. Retinal pathologic changes in multiple sclerosis [Text] / J.B. Kerrison, T. Flynn, W.R. Green // *Retina*. – 1994. – № 14. – P. 445–451.
158. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica [Text] / H. Merle, S. Olindo, A. Donnio [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2008. – Vol. 49. – P. 4412–4417.
159. Risk factors for progressive axonal degeneration of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients [Text] / E. Garcia-Martin, V. Pueyo, C. Almarcegui [et al.] // *Br. J. Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 95(11). – P. 1577–1582.
160. Rossini, P.M. Sensory (VEP, BAEP, SEP) and motor-evoked potentials, liquorol and magnetic resonance findings in multiple sclerosis [Text] / P.M. Rossini, F. Zarola, R. Floris [et al.] // *Eur. Neurol*. – 1989. – Vol. 29. – P. 41–47.
161. Saidha, S. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study [Text] / S. Saidha, E.S. Sotirchos, M.A. Ibrahim // *Lancet Neurol*. – 2012. – Vol. 11, № 11. – P. 963–972.
162. Saidha, S. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness [Text] / S. Saidha, S.B. Syc, M.K. Durbin // *Mult. Scler*. – 2011. – Vol. 17(12). – P. 1449–1463.
163. Sakai, R.E. Vision in multiple sclerosis: the story, structure-function correlations, and models for neuroprotection [Text] / R.E. Sakai, D.J. Feller, K.M. Galetta // *J. Neuroophthalmol*. – 2011. – Vol. 31(4). – P. 362–373.

164. Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography [Text] / M.A. Choma, M.V. Sarunic, C. Yang [et al.] // *Optics Express*. – 2003. – Vol. 11(18). – P. 2183–2189.
165. Shao, H. Myelin/Oligodendrocyte glycoprotein-specific T-Cells induce severe optic neuritis in the C57Bl/6 mouse [Text] / H. Shao, Z. Huang, S.L. Sun // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2004. – Vol. 45. – P. 4060–4065.
166. Sharpe, J.A. The retina in optic neuritis. Atrophy of myelinated nerve fibres [Text] / J.A. Sharpe, M.D. Sanders // *British Journal Ophthalmology*. – 1975. – Vol. 59. – P. 229–232.
167. SIRT1 Activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis [Text] / K.S. Shindler, E. Ventura, T.S. Rex [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2007. – Vol. 48. – P. 3602–3609.
168. Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis [Text] / V. Pueyo, J.R. Ara, C. Almarcegui [et al.] // *Acta Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 88(7). – P. 748–752.
169. Teriflunomide added to interferon-b in relapsing multiple sclerosis [Text] / M.S. Freedman, J.S. Wolinsky, B. Wamil [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78, № 23. – P. 1877–1885.
170. The photopic negative response of the flash electroretinogram in multiple sclerosis [Text] / J. Wang, H. Cheng, Y.S. Hu [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53(3). – P. 1315–1323.
171. The role of heredity in determining central retinal thickness [Text] / S.H.M. Liew, C.E. Gilbert, T.D. Spector [et al.] // *Brit. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 91, № 9. – P. 1143–1147.
172. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis [Text] / D.H. Miller, R.I. Grossman, S.C. Reingold [et al.] // *Brain*. – 1998. – Vol. 121(Pt. 1). – P. 3–24.

173. Thickness and birefringence of healthy retinal nerve fiber layer tissue measured with polarization-sensitive optical coherence tomography [Text] / B. Cense, T.C. Chen, B.H. Park [et al.] // *Invest. Ophthalmol. and Vis. Sci.* – 2004. – Vol. 45. – P. 2606–2612.
174. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography [Text] / M. Wojtkowski, V. Srinivasan, J.G. Fujimoto [et al.] // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112(10). – P. 1734–1746.
175. Topographic differences in the age-related changes in the retinal nerve fiber layer of normal eyes measured by Stratus optical coherence tomography [Text] / W.J. Feuer, D.L. Budenz, D.R. Anderson [et al.] // *J. Glaucoma.* – 2011. – Vol. 20. – P. 133–138.
176. Trip, S.A. Quantification of optic nerve head topography in optic neuritis: a pilot study [Text] / S.A. Trip, P.G. Schlottmann, S.J. Jones // *Br. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 90. – P. 1128–1131.
177. Varma, R. Retinal nerve fiber layer thickness in normal human eyes [Text] / R. Varma, M. Skaf, E. Barron // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103, № 9. – P. 2114–2119.
178. Villoslada, P. Color vision is strongly associated with retinal thinning in multiple sclerosis [Text] / P. Villoslada, A. Cuneo, J. Gelfand // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 18(7). – P. 991–999.
179. Visual activation pattern in patients with optic neuritis: an fMRI pilot study [Text] / S.A. Rombouts, R.H. Laseron, P. Scheltens // *Neurology.* – 1998. – Vol. 50. – P. 1896–1899.
180. Visual deficits in children born at less than 32 weeks' gestation with and without major ocular pathology and cerebral damage [Text] / H.J. Dowdeswell, A.M. Slater, J. Broomhall [et al.] // *Brit. J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 79, № 5. – P. 447–452.
181. Visual pathway axonal loss in benign multiple sclerosis: a longitudinal study [Text] / K.M. Galetta, J. Graves, L.S. Talman [et al.] // *J. Neuroophthalmol.* – 2012. – Vol. 32(2). – P. 116–123.

182. Walter, S.D. Ganglion cell loss in relation to visual disability in multiple sclerosis [Text] / S.D. Walter, H. Ishikawa, K.M. Galetta // *Ophthalmology*. – 2012. – Vol. 119(6). – P. 1250–1257.
183. Zimmermann, H. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations [Text] / H. Zimmermann, A. Freing, F. Kaufhold // *Mult. Scler.* – 2012. – Vol. 95. – P. 112-115.
184. Zweig, M.H. ROC Plots: A Fundamental evaluation tool in clinical medicine [Text] / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clinical. Chemistry*. – 1993. – Vol. 39, № 4. – P. 245-248.
185. RNFL thickness in MS-associated acute optic neuritis using SD-OCT: critical interpretation and limitations [Text] / N. Serbecic, S.C. Beutelspacher, W. Geitzenauer [et al.] // *Acta. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89(5). – P. 451–560.