

Изменения структур сетчатки глаза как маркеры прогрессирования рассеянного склероза

Попляк М.О.¹, Труфанов А.Г.², Темный А.В.², Мальцев Д.С.², Чакчир О.Б.⁴,
Михеев А.В.⁴, Скулябин Д.И.², Бисага Г.Н.³, Литвиненко И.В.², Одинак М.М.²

¹СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №102», Санкт-Петербург; ²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴АНО ВО «Университет при Межпарламентской Ассамблее ЕвразЭС», Санкт-Петербург

¹Россия, 197341, Санкт-Петербург, просп. Королева, 5; ²Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ³Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁴Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Смолячкова, 14/1

Вовлечение зрительного анализатора в патологический процесс при рассеянном склерозе (РС) определяет важность изучения структур сетчатки глаза в целях ранней диагностики заболевания и мониторинга выраженности нейродегенеративного процесса. Внедрение референтного метода оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяет *in vivo* визуализировать с высоким разрешением структуры сетчатки глаза.

Цель исследования — определить изменения различных структур сетчатки при ремиттирующем (РРС) и вторично-прогрессирующем (ВППС) фенотипах РС.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов: с РРС ($n=48$) и ВППС ($n=32$); группу контроля составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Клиническую оценку проводили по Расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) и Шкале для оценки тяжести РС (Multiple Sclerosis Severity Score, MSSS). Все пациенты были осмотрены офтальмологом. Для оценки изменений сетчатки глаза выполняли ОКТ на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, США).

Результаты и обсуждение. При сравнении показателей сетчатки глаза лиц контрольной группы и пациентов с РРС нами было установлено статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение толщины сетчатки фовеальной и парафовеальной областей, толщины комплекса ганглионарных клеток. Также выявлено значимое ($p<0,01$) уменьшение толщины сетчатки перифовеальной области, толщины слоя нервных волокон сетчатки, величины фокальных и глобальных потерь. При сопоставлении данных ретинальной ОКТ между пациентами с РРС и ВППС нами были выявлены значимые различия ($p<0,001$) в толщине слоя нервных волокон сетчатки, толщине сетчатки глаза в парафовеальной и фовеальной областях и значимое ($p<0,01$) уменьшение толщины перифовеальной области, толщины комплекса ганглионарных клеток, величины объема фокальных и глобальных потерь. При оценке корреляционных связей показателей ОКТ со шкалами EDSS и MSSS при обоих рассматриваемых фенотипах была выявлена единственная значимая ($p<0,05$) сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,70$) показателей шкалы EDSS и толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов с ВППС.

Заключение. В качестве домена критериев течения РС без признаков активности заболевания (No Evidence of Disease Activity, NEDA) целесообразно использование ретинальной ОКТ с анализом толщины сетчатки в фовеальной области, толщины слоя нервных волокон сетчатки, комплекса ганглионарных клеток для динамического мониторинга активности воспалительного процесса у пациентов с РРС и оценки его прогрессирования у пациентов с ВППС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; ремиттирующий рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; оптическая когерентная томография; сетчатка.

Контакты: Артем Геннадьевич Труфанов; trufanovart@gmail.com

Для ссылки: Попляк МО, Труфанов АГ, Темный АВ и др. Изменения структур сетчатки глаза как маркеры прогрессирования рассеянного склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):55–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-55-61

Changes in retinal structures as markers of multiple sclerosis progression
Poplyak M.O.¹, Trufanov A.G.², Temniy A.V.², Maltsev D.S.², Chakchir O.B.⁴,
Mikheev A.V.⁴, Skulyabin D.I.², Bisaga G.N.³, Litvinenko I.V.², Odinak M.M.²

¹City Outpatient Clinic № 102, Saint Petersburg; ²S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ³V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴University under the Interparliamentary Assembly of EurAsEC, Saint Petersburg
¹5, Koroleva prosp., Saint Petersburg 197341, Russia; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia;
³2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russia; ⁴14/1, Smolyachkova St., Saint Petersburg 194044, Russia

The involvement of the visual pathway in multiple sclerosis (MS) pathology determines the importance of studying the structures of the retina for earlier diagnosis and monitoring the severity of the neurodegeneration. The introduction of the reference method of optical coherence tomography (OCT) allows high resolution *in vivo* visualization of the retinal structures.

Objective: to identify changes in various retinal structures in remitting (RMS) and secondary-progressive (SPMS) MS phenotypes.

Patients and methods. The study included 80 patients with RMS ($n=48$) and SPMS ($n=32$); the control group included 20 age- and sex-adjusted healthy individuals. Clinical assessment was carried out using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS). All patients were examined by an ophthalmologist. To assess changes in the retina, OCT was performed using the RTVue XR Avanti apparatus (Optovue, USA).

Results and discussion. We found a significant ($p<0.001$) decrease in the thickness of the retina of the foveal and parafoveal regions, the thickness of the ganglionic cell complex when comparing the parameters of the retina of the control group and patients with RMS. There was also a significant ($p<0.01$) decrease in the retinal thickness in the perifoveal region, the thickness of the layer of retinal nerve fibers, the magnitude of focal and global losses. During comparison of the retinal OCT data between patients with RMS and SPMS, we revealed significant differences ($p<0.001$) in the thickness of the retinal nerve fiber layer, the retinal thickness in the parafoveal and foveal regions, and a significant ($p<0.01$) decrease in the thickness of the peripheral region, the thickness of the ganglionic cell complex, the volume of focal and global losses. Assessment of the correlations of OCT parameters with the EDSS and MSSS scales in both phenotypes showed a single significant ($p<0.05$) strong negative correlation ($r=-0.70$) of the EDSS score and retinal thickness in the foveal region in patients with SPMS.

Conclusion. As a domain of criteria for the MS course without signs of disease activity (No Evidence of Disease Activity, NEDA), it is advisable to use retinal OCT with analysis of the retinal thickness in the foveal region, the thickness of the retinal nerve fiber layer, the ganglion cell complex for dynamic monitoring of the inflammatory process activity in patients with RMS and assessment of its progression in patients with SPMS.

Keywords: multiple sclerosis; remitting multiple sclerosis; secondary-progressive multiple sclerosis; optical coherence tomography; retina.

Contact: Artem Gennad'evich Trufanov; trufanovart@gmail.com

For reference: Poplyak MO, Trufanov AG, Temniy AV, et al. Changes in retinal structures as markers of multiple sclerosis progression. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):55–61. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-55-61

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является разновидностью прикладной лазерной интерферометрии и позволяет с высоким разрешением визуализировать *in vivo* ткани человека в поперечном сечении [1]. Высокая скорость сканирования и быстрая обработка сигнала дают возможность получать изображения в режиме реального времени. Аксиальное разрешение современной ОКТ достигает 3 мкм и намного превышает возможности ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии.

ОКТ впервые появилась в 1991 г. как неинвазивная технология визуализации структур заднего сегмента глаза [2]. Первой ОКТ-технологией было сканирование во временном домене (time-domain, TD-OCT), основанное на последовательном глубинном сканировании каждой исследуемой точки и обеспечивающее очень низкую скорость визуализации и относительно низкое аксиальное разрешение (около 15 мкм). Низкое соотношение сигнал–шум и большое количество артефактов сканирования ограничили использование этого метода. Внедрение спектральной ОКТ (spectral-domain, SD-OCT) позволило преодолеть данные ограничения. С ее помощью были значительно улучшены качество и скорость обработки изображения: появилась возможность получать информацию о структуре ткани на всю глубину одновременно [3].

Рассеянный склероз (РС) рассматривают как гетерогенное хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся развитием комплекса аутоиммунных и нейродегенеративных процессов, приводящих к очаговому или диффузному поражению центральной нервной системы, прогрессированию и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста [4]. Этиопатогенез заболевания включает комбинацию факторов: генетических, эпигенетических, экзогенных и эндогенных [5–8]. На основе накопленного экспериментального и клинического опыта была установлена важность ранней диагностики и иммунотерапии. В качестве одного из инструментов оценки активности заболевания на фоне проведения иммунотерапии

были предложены домены течения РС без признаков активности заболевания (No Evidence of Disease Activity, NEDA), совершенствование которых является наиболее актуальной проблемой ведения пациентов с РС [9, 10]. В данном исследовании, анализируя полученные результаты ОКТ у пациентов с различными фенотипами, мы изучили офтальмологические признаки ранней нейродегенерации и обосновали целесообразность включения метода ОКТ в систему оценки NEDA для улучшения качества динамического мониторинга пациентов, получающих терапию.

Цель исследования — определить изменения различных структур сетчатки при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем фенотипах РС.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов с ремиттирующим (РРС; $n=48$) и вторично-прогрессирующим (ВППС; $n=32$) РС, а также контрольная группа, состоящая из 20 здоровых человек соответствующего возраста и пола. Пациенты с РС не имели в анамнезе ретробульбарного неврита. Демографические характеристики представлены в табл. 1.

Каждый пациент был осмотрен офтальмологом. С помощью спектральной ОКТ была произведена оценка изменений сетчатки глаза. Исследование проводилось на аппарате RTVue XR Avanti (Optovue, США). Анализировалась толщина основных структур сетчатки глаза (рис. 1).

У всех больных перед включением в исследование было взято письменное информированное согласие. Работа была одобрена независимым локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Пациентам выполнен неврологический осмотр с определением балла инвалидизации по шкале EDSS [11], оценкой тяжести (агрессивности) РС по шкале MSSS [12].

ОКТ проводилась с использованием трех протоколов сканирования для оценки:

1) комплекса ганглионарных клеток (GCC) с анализом общей толщины комплекса, толщины верхнего и нижнего участков зоны исследования, показателей глобальных (GLV) и фокальных (FLV) потерь. При оценке объема фо-

Таблица 1. Демографические характеристики обследованных больных

Table 1. Demographic characteristics of the examined patients

Показатель	контроль	Группа РРС	ВППС
Возраст, годы	36,24±5,23	37,75±8,41	33,34±7,58
Пол (М:Ж)	6:14	17:31	10:22
Длительность заболевания, годы	—	2,33±1,53	5,56±4,32
EDSS, баллы	—	1,54±0,46	4,17±0,85
MSSS, баллы	—	3,75±1,58	5,96±1,62

Примечание. EDSS (Expanded Disability Status Scale) — Расширенная шкала оценки степени инвалидизации; MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score) — Шкала для оценки тяжести рассеянного склероза.

кальных потерь выявляли сумму локальных дефектов слоя ганглионарных клеток, выраженную в процентах, а при объеме глобальных потерь — отношение всех дефектов данной области к общей площади сканирования. В рамках данного протокола оценивается толщина слоя нервных волокон и слоя ганглионарных нейронов в макуле;

2) толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) с оценкой толщины пояса слоя нервных волокон (4 циркулярных скана, 4096 измерений) в целом, толщины в височном, верхнем, назальном и нижнем квадрантах (TSNI), на окружности диаметром 3,45 мм с центром в середине диска зрительного нерва;

3) толщины сетчатки в макулярной зоне (окружность диаметром 5,5 мм с центром в середине фовеа) от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки. Анализировали три области: фовеальную (1000 мкм), парафовеальную (3000 мкм) и перифовеальную (5000 мкм) [9, 13, 14]. Пара- и перифовеальные области по косым меридианам разделены на четыре сектора, для каждого из которых программное обеспечение томографа вычисляет среднюю толщину сетчатки. В пара- и перифовеальной зонах она определяется как среднее значение толщины четырех секторов. Средняя толщина сетчатки в фовеальной зоне (центральная толщина сетчатки) была определена как среднее значение в окружности диаметром 1 мм с центром в середине фовеа.

Таким образом, в данном исследовании были использованы все стандартные протоколы ОКТ, позволяющие проводить количественную оценку состояния нейросенсорной сетчатки.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета Statistica для Windows, v.10.0. При сравнении данных использовались среднее значение со стандартной ошибкой при параметрическом анализе данных и медиана, верхний и нижний квартили при непараметрическом анализе данных. Соотношение клинических и ОКТ-параметров анализировали посредством корреляционного анализа Спирмена. Для определения корреляционных взаимодействий при проведении статистического анализа мы использовали смешанную выборку без разделения на фенотипы РРС.

Результаты. Проведение анализа базовых показателей инвалидизации (EDSS, MSSS) у пациентов с РРС и ВППС выявило значимые статистические различия, демонстрирующие разные фазы заболевания: при РРС — без признаков прогрессирования с минимальным средним баллом инвалидизации 1,54±0,46, а при ВППС — отчетливые клинические признаки прогрессирования со средним показателем инвалидизации 4,17±0,85 (табл. 2).

При сравнении контрольной группы и пациентов с РРС мы выявили значимое ($p<0,001$) уменьшение толщины сетчатки в парафовеальной и фовеальной областях (рис. 2), толщины комплекса ганглионарных клеток (рис. 3). При этом изменения толщины сетчатки перифовеальной области, толщины слоя нервных волокон сетчатки, показателей объемов фокальных и глобальных потерь имели менее статистически значимые различия ($p<0,01$; табл. 2).

При сравнении пациентов с РРС и ВППС нами установлено значимое ($p<0,001$) уменьшение толщины сетчатки в парафовеальной и фовеальной областях и толщины слоя нервных волокон сетчатки (рис. 5). Обнаружены значимые различия ($p<0,01$) в уменьшении толщины сетчатки в перифовеальной области, толщине комплекса ганглионарных клеток, показателе объема фокальных и глобальных потерь при ВППС в сравнении с РРС (рис. 4, 5, табл. 3).

В результате анализа корреляций структур сетчатки со шкалами EDSS и MSSS при обоих рассматриваемых фенотипах была выявлена единственная значимая ($p<0,05$) сильная отрицательная корреляционная связь ($r=-0,70$) шкалы EDSS и толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов с ВППС.

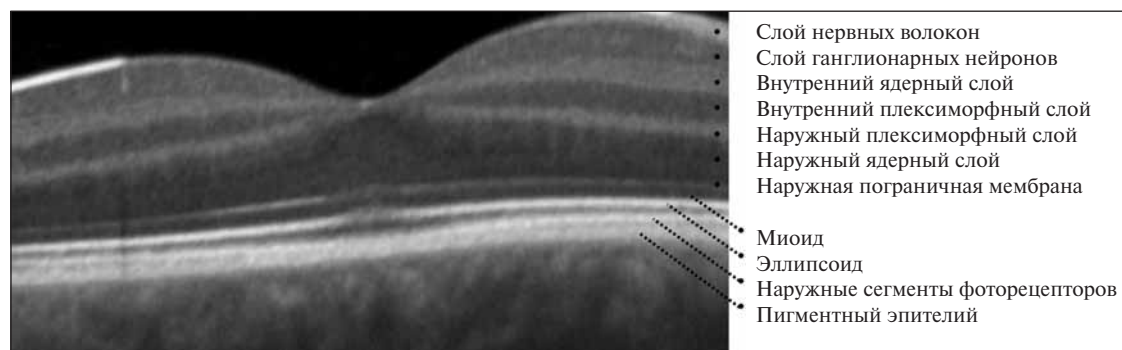


Рис. 1. Основные слои сетчатки глаза, сканированные при помощи ОКТ

Fig. 1. The main layers of the retina scanned with OCT

Обсуждение. Изучение различных аспектов прогрессирования РС рассматривается как одно из наиболее актуальных направлений современной неврологии. Прогрессирование РС — это сложный многостадийный процесс, в котором участвуют клетки астро- и микроглии, множество патохимических и иммунопатологических процессов. С учетом ограниченности терапевтических возможностей для пациентов с прогрессирующим заболеванием, в настоящее время наиболее важным представляется проведение тщательного мониторинга активности и прогрессирования РС. Накопленный клинический опыт и многочисленные исследования позволили определить спектр перспективных лабораторных и инструментальных параметров прогрессирования. Итогом работы было создание концепции NEDA с обоснованием трех доменов оценки активности заболевания [15, 16]. При этом поиск других маркеров и предикторов прогрессирования продолжается. Особое внимание в связи с этим приковано к возможностям ОКТ, позволяю-

Таблица 2. Результаты сравнения пациентов с РРС и ВПРС по шкалам EDSS и MSSS
Table 2. Comparison of EDSS and MSSS scores in patients with RMS and SPMS

Шкала	Группа		p
	РРС	ВПРС	
EDSS, баллы	1,54±0,46	4,17±0,85	<0,05
MSSS, баллы	3,75±1,58	5,96±1,62	<0,05

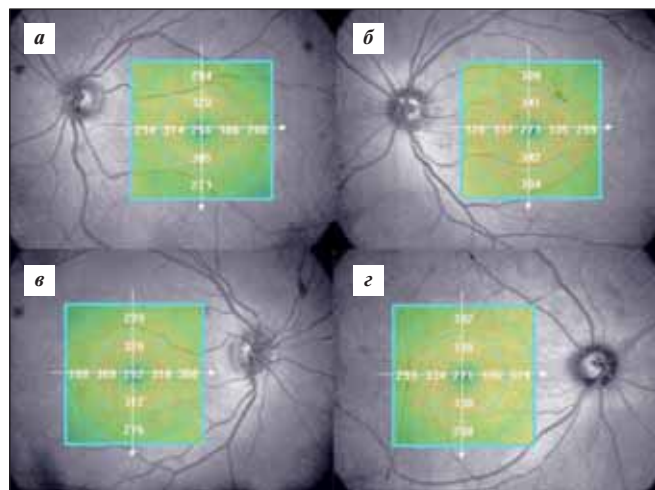


Рис. 2. Уменьшение толщины сетчатки у пациента с РРС (а — левый глаз, в — правый глаз) по сравнению с обследованным из группы контроля (б — левый глаз, г — правый глаз) в фовеальной (центральный круг) и парафовеальной (средний круг) областях¹

Fig. 2. Reduced retinal thickness in a patient with RMS (a — left eye, c — right eye) compared to healthy control (b — left eye, d — right eye) in the foveal (central circle) and parafoveal (middle circle) regions

щей провести неинвазивную визуализацию различных слоев сетчатки глаза с высоким разрешением. Наиболее частым дебютным симптомом и клиническим проявлением РС является ретробульбарный неврит. Поэтому прицельное исследование глаза с использованием современного неинвазивного метода позволяет выявить начальные изменения в различных структурах сетчатки глаза и использовать их как инструментальные маркеры ранней нейродегенерации. К наиболее важным областям сетчатки глаза относят слой нервных волокон (RNFL) и слой ганглионарных клеток сетчатки (GCC), принимающих участие в формировании зрительного нерва [17, 18]. Таким образом, ретинальную ОКТ можно рассматривать как перспективный маркер ранней нейродегенерации.

Сопоставление результатов ОКТ пациентов с РРС и контрольной группы в нашем исследовании позволило установить значимые статистические различия ($p < 0,001$) в виде преимущественного уменьшения при РРС толщины сетчатки в фовеальной и парафовеальной областях, а также толщины комплекса ганглионарных клеток с менее значимым ($p \leq 0,01$) изменением показателя фокальных и глобальных потерь. Также мы получили статистические различия ($p \leq 0,01$) между указанными группами по показателям уменьшения толщины сетчатки в перифовеальной области и толщины слоя нервных волокон сетчатки. При анализе протоколов ОКТ у пациентов на стадии вторичного прогрессирования нами были обнаружены наибольшие статистические различия ($p \leq 0,001$), связанные с уменьшением толщины сетчатки в парафовеальной и фовеальной областях и толщины слоя нервных волокон сетчатки и нараста-

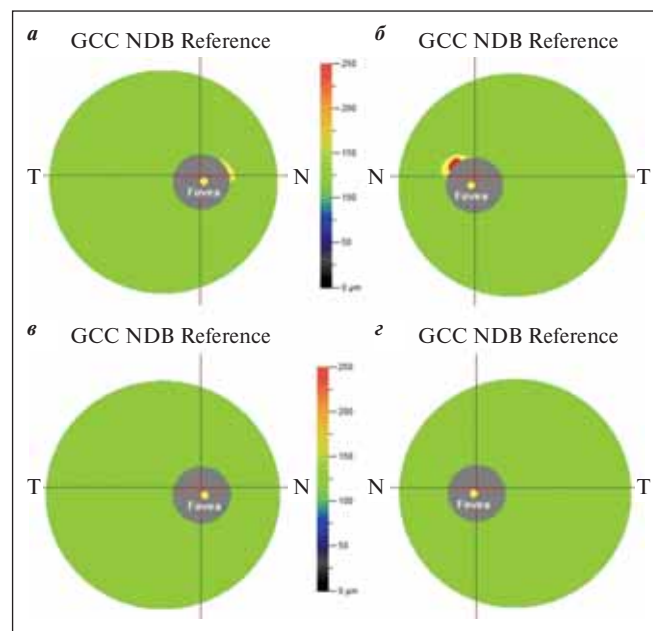


Рис. 3. Уменьшение толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки у пациента с РРС (а — правый глаз, б — левый глаз) по сравнению с обследованным из группы контроля (в — правый глаз, г — левый глаз)

Fig. 3. Reduced thickness of the retinal ganglion cell complex in a patient with RMS (a — right eye, b — left eye) compared to healthy control (c — right eye, d — left eye)

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

нием величины глобальных потерь с 1,68 до 5,5% ($p < 0,01$), что является следствием диффузного нейродегенеративного процесса, нарастающего при переходе заболевания из РРС в ВПРС. Хотя описанные в литературе исследования проведены с использованием различных протоколов ОКТ в зависимости от производителя, в целом во многих работах показано преимущественное вовлечение слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглионарных клеток при РС. Так, в исследовании М. Pulicken и соавт. [19] при сопоставлении толщины слоя нервных волокон сетчатки у разных групп пациентов с РС показано ее значимое снижение даже на стадии ремиттирующего фенотипа (84,2 мкм). При этом у пациентов с первично-прогрессирующим фенотипом толщина слоя нервных волокон составила 88,9 мкм ($p < 0,01$), а при вторичном прогрессировании — 81,8 мкм ($p < 0,0001$), по сравнению с группой контроля — 102,7 мкм [14]. Т. Oberwahrenbrock и соавт. [20] выявлено быстрое и более значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон у пациентов с РРС с ретробульбарным невритом в анамнезе (78,69 мкм) по сравнению с толщиной слоя нервных волокон и отсутствием аутоиммунного воспалительного поражения зрительного нерва (92,0 мкм). При вторично-прогрессирующем фенотипе выявлены сходные изменения: без ретробульбарного неврита — 83,14 мкм, с невритом — 73,19 мкм, по сравнению с контрольной группой — 100,60 мкм ($p < 0,001$ для всех фенотипов РС). В нашем исследовании у пациентов без ретробульбарного неврита в анамнезе было выявлено значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки глаза, как при РРС — 105,5 мкм, так и при ВПРС — 88,0 мкм (контрольная группа — 115,0 мкм). При этом более

значимые различия ($p < 0,001$) были получены на стадии вторичного прогрессирования, что может указывать на важность данного показателя при развитии нейродегенеративного процесса.

Особое внимание при сборе анамнеза пациента с РС следует обращать на наличие в нем перенесенного ретробульбарного неврита, влияние которого на локальный нейродегенеративный процесс может превышать и опережать процесс диффузного прогрессирования [21].

В метаанализе А. Petzold и соавт. [22] также выявлены статистически значимые изменения толщины слоя нервных волокон, слоя ганглионарных нейронов и внутреннего плексиформного слоя, которые предложены в качестве ОКТ-маркеров мониторинга прогрессирования заболевания.

Исследования А.М. Pietroboni и соавт. [23] также выявили снижение толщины внутреннего плексиформного слоя на начальной клинической стадии заболевания без уменьшения толщины слоя нервных волокон. Динамическая оценка выявила снижение толщины слоя нервных волокон по сравнению с группой контроля при отсутствии изменений в толщине внутреннего плексиформного слоя. На ранних стадиях заболевания у пациентов без ретробульбарного неврита была установлена корреляция между низким уровнем бета-амилоида в цереброспинальной жидкости и выраженным снижением толщины слоя нервных волокон.

В результате анализа совокупности полученных результатов сопоставления различных протоколов ОКТ в поиске наиболее валидных ранних офтальмологических изменений у пациентов с ремиттирующим типом течения и признаков ранней нейродегенерации как маркеров перехода во вторичное прогрессирование показана значимость толщины слоя нервных волокон, слоя ганглионарных нейронов и внутреннего плексиформного слоя.

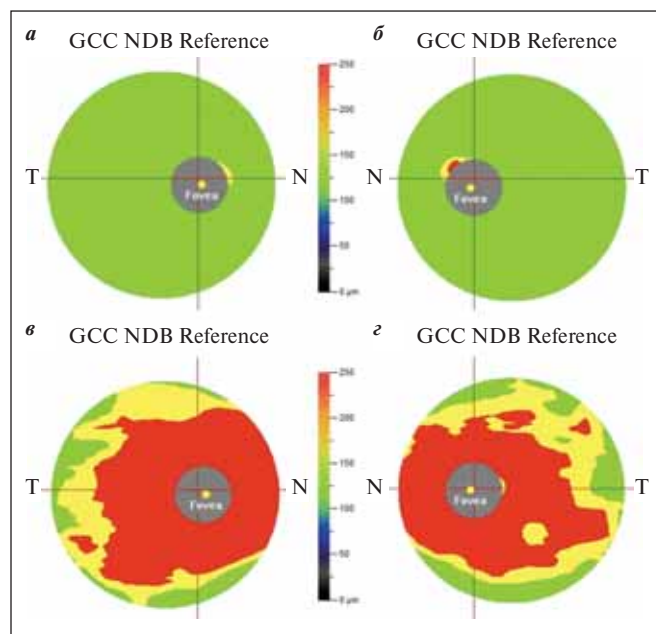


Рис. 4. Уменьшение толщины комплекса ганглионарных клеток сетчатки у пациента с ВПРС (в — правый глаз, г — левый глаз) по сравнению с пациентом с РРС (а — правый глаз, б — левый глаз)

Fig. 4. Reduced thickness of the retinal ganglion cell complex in a patient with SPMS (c — right eye, d — left eye) compared with a patient with RMS (a — right eye, b — left eye)

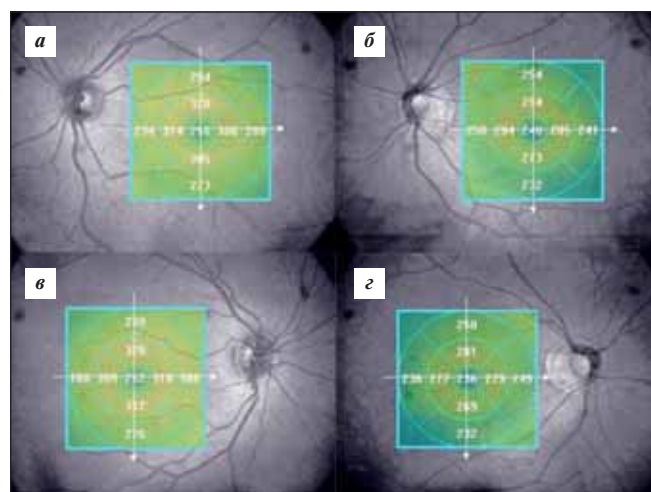


Рис. 5. Уменьшение толщины сетчатки у пациента с ВПРС (б — левый глаз, г — правый глаз) по сравнению с пациентом с РРС (а — левый глаз, в — правый глаз) в перифовеальной (наружный круг), парафовеальной (средний круг) и фовеальной (центральный круг) областях

Fig. 5. Reduced retinal thickness in a patient with SPMS (b — left eye, d — right eye) compared with a patient with RMS (a — left eye, c — right eye) in the peripapillary (outer circle), parafoveal (middle circle) and foveal (center circle) regions

Таблица 3. Значимые различия структур сетчатки между группой контроля, пациентами с PPC и ВППС, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 3. Significant differences in differences in retinal structures in controls, patients with RMS and SPMS, Me [25th; 75th percentiles]

Протоколы ОКТ сетчатки глаза	Контроль	PPC	ВППС
Толщина сетчатки в перифовеальной области, мкм	303,5 [295,50; 311,75]	285,50 [280,25; 293,50]*	267,00 [257,50; 280,00] ⁺
Толщина сетчатки в парафовеальной области, мкм	330,50 [324,75; 343,50]	311,50 [306,75; 319,50]**	298,00 [286,25; 306,00] ⁺⁺
Толщина сетчатки в фовеальной области, мкм	272,00 [260,00; 286,00]	258,00 [247,50; 275,00]**	248,00 [240,00; 264,50] ⁺⁺
Толщина слоя нервных волокон сетчатки (RNFL), мкм	115,00 [111,50; 117,50]	105,50 [100,25; 108,00]*	88,00 [81,25; 94,00] ⁺⁺
Толщина комплекса ганглионарных клеток (GCC), мкм	111,00 [105,50; 113,50]	97,50 [94,00; 101,25]**	91,00 [81,50; 93,25] ⁺
Объем фокальных потерь (FLV), %	0,07 [0,04; 0,08]	0,34 [0,12; 0,97]*	2,50 [0; 4, 00] ⁺
Объем глобальных потерь (GLV), %	0,07 [0,045; 0,10]	1,68 [0,88; 4,89]*	5,5 [3,5; 16,00] ⁺

Примечание. * — разница между контрольной группой и PPC $p < 0,01$; ** — разница между контрольной группой и PPC $p < 0,001$; + — разница между контрольной группой и ВППС $p < 0,01$; ++ — разница между контрольной группой и ВППС $p < 0,001$.

В нашем исследовании у пациентов с ремиттирующим фенотипом следствием воспалительной активности было уменьшение толщины парафовеальной, фовеальной областей сетчатки, а также толщины комплекса ганглионарных клеток с менее значимым уменьшением объема глобальных и фокальных потерь. На стадии вторичного прогрессирования мы обнаружили сохранение наиболее значимых изменений в парафовеальной, фовеальной областях, но более значимое уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки со значимым нарастанием показателя глобальных потерь комплекса ганглионарных клеток, что отражают тонкую офтальмологическую эволюцию заболевания. С учетом данных корреляционного анализа со шкалами EDSS и MSSS при обоих рассматриваемых фенотипах выявлена значимая ($p < 0,05$) сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,70$) шкалы EDSS и толщины сетчатки в фовеальной области у пациентов с ВППС.

ОКТ является одним из методов, претендующих на вхождение в критерии NEDA на постоянной основе. Однако имеющихся на данный момент результатов недостаточно для того, чтобы использовать параметры различных слоев сетчатки глаза как единственный маркер смены терапии. Тем не менее выявление у пациентов при динамическом мониторинге ОКТ дегенеративных изменений сетчатки позволяет сформировать группу риска и влияет на последующее принятие решения о смене терапии при наличии соответствия другим критериям NEDA.

Проведенное исследование показало диагностическую целесообразность использования метода спектральной ретинальной ОКТ как в диагностике воспалительных изменений в сетчатке при рецидивирующем фенотипе, так и при определении ранних ретинальных признаков перехода заболевания во вторичное прогрессирование.

Заключение. Сложность иммунопатогенеза РС, его индивидуальная клиническая полиморфность определяют необходимость улучшения качества диагностического процесса и мониторинга ранних признаков прогрессирования заболевания. В связи с тем что клиническая составляющая оценки активности болезни достигла своего диагностического предела, перспективным направлением в совершенствовании алгоритма диагностики является улучшение качества современных инструментальных и лабораторных методов, поиск новых точных инструментов определения активности РС, маркеров его прогрессирования. Представленное исследование установило диагностическую информативность спектральной ретинальной ОКТ. Так, на стадии PPC следует обращать внимание на толщину слоя ганглионарных клеток, парафовеальной и фовеальной областей сетчатки, а вероятными ретинальными маркерами вторичного прогрессирования РС могут служить толщина слоя нервных волокон сетчатки, толщина парафовеальной, фовеальной областей и объем глобальных потерь комплекса ганглионарных клеток сетчатки глаза. Это позволяет рассматривать метод спектральной ретинальной ОКТ как чувствительный маркер оценки активности РС в структуре доменов NEDA.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jan;137(1):156-69. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00792-x
- Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991 Nov 22;254(5035):1178-81. doi: 10.1126/science.1957169
- Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3. doi: 10.1007/978-3-030-16638-0_3
- Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal*. 2017 Apr-Jun;19(1):1-10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867. Epub 2016 Dec 21.
- Бисага ГН. Рассеянный склероз: от морфологии к патогенезу. Санкт-Петербург; 2015. 104 с.

- [Bisaga GN. *Rasseyannyi skleroz: ot morfologii k patogenezu* [Multiple sclerosis: from morphology to pathogenesis]. St. Petersburg; 2015. 104 p. (In Russ.)].
6. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1353-60. doi: 10.1038/ng.2770. Epub 2013 Sep 29.
 7. Шмидт ТЕ, Яхно НН. Рассеянный склероз: руководство для врачей. Москва: МЕДпресс-информ; 2017. 280 с. [Shmidt TE, Jahno NN. *Rasseyannyi skleroz: rukovodstvo dlya vrachey* [Multiple Sclerosis: a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 280 p. (In Russ.)].
 8. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*: 4th ed. Elsevier; 2006. 982 p.
 9. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond).* 2018 May;32(5):884-8. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2. Epub 2018 Feb 2.
 10. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Mar 1;8(3):a028936. doi: 10.1101/cshperspect.a028936
 11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444
 12. Roxburgh RSHR, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple sclerosis severity score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1144-51. doi: 10.1212/01.WNL.0000156155.19270.F8
 13. Шпак АА. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия.* 2015;(3):80-2. [Shpak AA. A new nomenclature of the optical coherence tomography. *Oftal'mologiya = Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;(3):80-2 (In Russ.)].
 14. Lumbroso B, Rispoli M. Practical handbook of OCT. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers; 2012. P. 1-83.
 15. Pandit L. No Evidence of Disease Activity (NEDA) in Multiple Sclerosis – Shifting the Goal Posts. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019 Jul-Sep;22(3):261-3. doi: 10.4103/aian.AIAN_159_19
 16. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016 Sep;22(10):1297-305. doi: 10.1177/1352458515616701. Epub 2015 Nov 19.
 17. Афанасьев ЮИ, Юрина НА, редакторы. Гистология: Учебник. 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицина; 2002. 744 с. [Afanasyev YuI, Yurina NA, editors. *Gistologiya: Uchebnik* [Histology: Textbook]. 5th ed., rev. and add. Moscow: Medicine; 2002. 744 p. (In Russ.)].
 18. Ноздрачев АД, Баженов ЮИ, Баранникова ИА и др. Начала физиологии: Учебник для вузов. Под ред. акад. АД Ноздрачева. Санкт-Петербург: Лань; 2001. 1088 с. [Nozdrachjov AD, Bazhenov YuI, Barannikova IA, et al. *Nachala fiziologii: Uchebnik dlya vuzov* [The beginnings of Physiology: A textbook for universities]. Ed. A.D. Nozdrachev. St. Petersburg: Lan'; 2001. 1088 p. (In Russ.)].
 19. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 Nov 27;69(22):2085-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000294876.49861.dc
 20. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Mult Scler Int.* 2012;2012:530305. doi: 10.1155/2012/530305. Epub 2012 Jul 25.
 21. Costello F, Hodge W, Pan YI, et al. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci.* 2009 Jun 15;281(1-2):74-9. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.354. Epub 2009 Mar 20.
 22. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017 Oct;16(10):797-812. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30278-8. Epub 2017 Sep 12.
 23. Pietrobboni AM, Carandini T, Dell'Arti L, et al. Evidence of retinal anterograde neurodegeneration in the very early stages of multiple sclerosis: a longitudinal OCT study. *Neurol Sci.* 2020 Nov;41(11):3175-83. doi: 10.1007/s10072-020-04431-4. Epub 2020 Apr 30.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.09.2021/01.10.2021/18.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Попляк М.О. <https://orcid.org/0000-0003-4239-0361>
 Труфанов А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>
 Темный А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8813-5708>
 Мальцев Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>
 Чакчир О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-3853-9186>
 Михеев А.В. <https://orcid.org/0000-0002-1812-527X>
 Скулябин Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-5379-2863>
 Бисага Г.Н. <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>
 Литвиненко И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>
 Одинак М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7314-7711>