

На правах рукописи

САМСОНОВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ  
ДРУЗ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ДЕТЕЙ**

14.01.07 – Глазные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в федеральном государственном медицинском исследовательском центре «Межотраслевой научно – технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Иркутский филиал

**Научный руководитель:** Щуко Андрей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, директор ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации. заведующий кафедрой глазных болезней Иркутской государственной медицинской академии-филиал РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Бржеский Владимир Всеволодович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, проректор по международным связям Санкт – Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

**Фурсова Анжелла Жановна**, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет, доцент кафедры офтальмологии, заведующая офтальмологическим отделением ГБУЗ НСО «ГНОКБ»

**Ведущая организация** – ФГБНУ "Научно-исследовательский институт глазных болезней"

Защита состоится «    »    2019 года на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке при ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Автореферат разослан «    »    \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук Мушкова И.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Известно, что друзы диска зрительного нерва представляют собой отложения мукополисахаридов в межклеточном пространстве, которые со временем кальцифицируются и по данным литературы диагностируются в 0,4-3,7% (L. Malmqvist, 2018, M. Thurston, F. Gallard 2018 и др.) в популяции.

Механизм происхождения друз остается на сегодняшний день до конца не выясненным, однако существует несколько теорий их происхождения: ряд авторов связывает их развитие с эмбриональной и мезодермальной дисплазией, особенностями строения склерального канала и сосудистой архитектоники (M.S Varphiades, 2018 и др.), другие авторы говорят о нарушении аксоплазматического транспорта (B. Tuğcu, 2016 и др.), также существует теория о внутриклеточном и митохондриальном кальцинозе (A.L. Silverman - 2014 и др.).

Диагностика друз диска зрительного нерва не вызывает проблем при их поверхностном залегании, но при расположении в глубоких слоях, что наиболее часто встречается у пациентов детского и подросткового возраста, друзы могут имитировать отек диска зрительного нерва и застойный диск, что приводит к диагностическим ошибкам, требует назначения дополнительных исследований с массивной лучевой нагрузкой и определяет неверную тактику лечения.

Дополнительные методы исследования, включающие ультразвуковую эхобиометрию, флюоресцентную ангиографию, аутофлюоресценцию глазного дна и оптическую когерентную томографию (K.M. Lee, 2016, F. Costello, 2018 и др.), значительно повышают качество и достоверность диагностики друз диска зрительного нерва, хотя единый алгоритм их применения до сих пор отсутствует.

Несмотря на кажущуюся безобидность, друзы в ряде случаев способны инициировать и потенцировать следующие серьезные осложнения: формирование перипапиллярных геморрагий, хориоидальной неоваскулярной мембраны, развитие передней ишемической нейрооптикопатии и окклюзии сосудов сетчатки, что имеет объединенное название ретинопатии оптических друз (A. Hassan, 2014). Лечение, позволяющего остановить формирование друз диска зрительного нерва и ограничить их патогенное воздействие на ткани зрительного нерва, не существует. Лечебные мероприятия при друзах носят симптоматический характер,

и направлены на коррекцию возникающих серьезных осложнений (D.Z. Law, 2014, Злобин И.В., 2019 и др.).

Существующая на сегодняшний день общепринятая клиническая классификация Водовозова А.М. (1986) делит друзы по глубине залегания на скрытые, явные и глубокие, кроме того, выделяют так называемые ампутированные друзы. Также существует ОКТ-классификация друз диска зрительного нерва по уровню рефлективности К.М. Lee (2018). К сожалению, данные классификации не позволяют объяснить взаимосвязь между положением друз в головке зрительного нерва, изменением зрительных функций и развитием осложнений.

Многочисленные исследования, проводимые на протяжении последних 150 лет, так и не смогли однозначно установить причины формирования друз и механизмы их патогенного влияния на состояние зрительного анализатора, что особенно важно учитывать у пациентов детского возраста.

### **Цель исследования**

Разработать диагностические и классификационные критерии друз диска зрительного нерва в зависимости от их топографического расположения относительно ретинальных сосудов и изменения зрительных функций.

### **Задачи исследования**

1. Оценить частоту встречаемости друз диска зрительного нерва у детей школьного возраста на основе усовершенствованного метода ультразвуковой эхобиометрии
2. Провести мультимодальное ретинометрическое обследование детей с друзами, оценить степень патологических изменений диска зрительного нерва и сетчатки.
3. Определить взаимосвязь между локализацией друз и изменением зрительных функций у детей.
4. Провести сравнительный анализ структурно-функциональных и гемодинамических изменений зрительной системы у детей с центральным и периферическим расположением друз.
5. Разработать дополнительные классификационные критерии и алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей.

### **Научная новизна результатов исследования**

1. Ультразвуковая трансцилиарная эхобиометрия с применением разработанной электронной шкалы повышает качество визуализации друз, позволяет оценить изменение их размера и эхогенности в зависимости от возраста детей.

2. Впервые установлено, что друзы ДЗН у детей в подавляющем большинстве случаев относятся к первому типу по ОКТ-классификации К.М. Lee, залегают в глубоких и средних слоях преламинарной части диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, могут контактировать с сосудистым пучком и крупными ретинальными сосудами диска зрительного нерва, меняя их положение и калибр.

3. Приоритетными являются данные о том, что снижение пространственной и контрастной чувствительности, ретинальной перфузии, увеличение объема потерь ганглиозного комплекса сетчатки, а также формирование ретинальной ишемии у детей с друзами диска зрительного нерва обусловлено их центральной локализацией относительно сосудистого пучка и крупных ретинальных сосудов.

4. Впервые разработаны классификационные критерии и алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей, определяющие характер течения патологического процесса и прогноз изменения зрительных функций.

### **Практическая значимость результатов исследования**

1. Внедрение в клиническую практику метода ультразвуковой эхобиометрии через плоскую часть цилиарного тела и оптической когерентной томографии с применением стандартизированной электронной шкалы позволяют с высокой степенью эффективности выявить друзы диска зрительного нерва у детей, оценить их эхогенность и размер.

2. Применение протокола Retina Map или его аналогов дает возможность объективно оценить объем диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки и его изменение в динамике у детей с друзами диска зрительного нерва.

3. Использование в клинической практике автоматической периметрии с мерцающим стимулом (Пульсар) позволяет выявить нарушения

пространственной и контрастной чувствительности сетчатки на ранних стадиях патологического процесса у детей с друзами диска зрительного нерва.

4. Разработка и внедрение в клиническую практику алгоритма диагностики и классификационных критериев деления друз на центральные и периферические, дает возможность прогнозировать степень изменения зрительных функций, определить тактику диагностических мероприятий и персонифицировать мониторинг патологического процесса у детей с друзами диска зрительного нерва.

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

1. Друзы диска зрительного нерва у детей имеют характерные дифференциально-диагностические ультразвуковые и ретинометрические признаки:

- низкую эхогенность по данным ультрасонографии
- слаборефлективную границу и относительно высокую внутреннюю рефлективность по данным ОКТ
- залегают в глубоких и средних слоях преламинарной части зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки
- могут располагаться в непосредственной близости к центральному сосудистому пучку и крупным ретинальным сосудам, меняя их положение и калибр проксимального участка вен.

2. Центральное положение друз диска зрительного нерва у детей сопровождается снижением перфузии и формированием ретинальной ишемии, увеличением объема потерь ганглиозного комплекса сетчатки, обуславливая снижение пространственной и контрастной чувствительности.

3. Разработанный алгоритм мультимодального обследования детей с друзами диска зрительного нерва и предложенные классификационные критерии деления друз на центральные и периферические позволяют не только с высокой степенью информативности диагностировать структурные и функциональные изменения органа зрения, но и прогнозировать течение заболевания.

### **Внедрение в клиническую практику**

Разработанные дифференциально-диагностические и классификационные критерии друз диска зрительного нерва внедрены в диагностический алгоритм обследования этих пациентов и применяются на практике в Иркутском филиале

МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Клинике глазных болезней Иркутского государственного медицинского университета, Городской Ивано-Матренинской детской клинической больнице.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на расширенном заседании ученого совета ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2016), на VIII Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2013), IX Всероссийской научной конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2014), Annual International Conference on research, education and teaching by Russian Academics (Афины, Греция, 2016), межрегиональной конференции «Актуальные вопросы детской офтальмологии» (Иркутск, 2016), областной конференции врачей-офтальмологов «Диагностика заболеваний зрительного нерва» (Чита, 2017), XIX научно-практической нейроофтальмологической конференции, ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва, 2019).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 1 глава в монографии.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 32 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 204 библиографических источника, в том числе 39 отечественных и 165 иностранную публикацию.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Исследование включало в себя 3 основных этапа:

#### **1 этап. Скрининговое обследование.**

С целью выявления частоты встречаемости друз диска зрительного нерва у детей было проведено обследование учеников младшего школьного возраста (1-3 классы) и старшего школьного возраста (9-11 классы) школы № 24 г. Иркутска. Всего было обследовано 1640 школьников (3280 глаз), возраст которых варьировал от 7 до 16 лет, составив в среднем  $12,2 \pm 2,87$  года, соотношение мальчиков к девочкам = 1:1,5. Из них младшего школьного возраста – 751, средний возраст  $8,2 \pm 1,21$  года; старшего школьного возраста – 889, средний возраст  $15,8 \pm 0,9$  года.

#### **2 этап. Сравнительный анализ изменений зрительной системы у детей с друзами в разных возрастных группах.**

Были сформированы две клинические группы: 1 – пациенты младшего школьного возраста с друзами - 30 детей (30 глаз), средний возраст  $9,4 \pm 1,65$  года; 2 – пациенты старшего школьного возраста с друзами - 60 детей (60 глаз), средний возраст  $14,5 \pm 1,21$  года.

Критериями включения в группы исследования: согласие родителей или опекунов пациентов на участие детей в исследовании, наличие друз диска зрительного нерва и неизменное периневральное пространство по данным ультразвукового исследования, скорректированная острота зрения не менее 0,7, отклонение рефракции от +3,0 до -3,0 дптр

Критерии исключения: расширенное периневральное пространство по данным ультразвукового исследования независимо от наличия друз диска зрительного нерва, наличие хронических заболеваний в стадии обострения, эпилепсии, иная офтальмопатология (кроме аномалий рефракции), наличие психических отклонений, препятствующих проведению комплекса исследований

Группы контроля соответствовали клиническим по возрасту и полу.

#### **3 этап. Сравнительный анализ изменений зрительной системы у пациентов с центральным и периферическим положением друз зрительного нерва.**



На третьем этапе исследования проводился сравнительный анализ структурно-функциональных изменений зрительной системы у пациентов пятой и шестой клинических групп, сформированных из обследованных детей в зависимости от положения друз в диске зрительного нерва.

В пятую группу были включены 58 пациентов (58 глаз) с периферическим положением друз, средний возраст  $12,4 \pm 2,1$  года. Шестая группа представлена 32 пациентами (32 глаза) с центральным положением друз, средний возраст -  $13,5 \pm 1,7$  года. В группу контроля были включены дети третьей и четвертой контрольных групп, что составило 46 человек (46 глаз), средний возраст  $12 \pm 2,1$  года.

Клинические исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964 год с поправками 2000 года) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.06.2003 № 266).

#### **Методы исследования**

Для всесторонней оценки структурно-функционального состояния зрительной системы были применены как стандартные, так и высокоинформативные методы исследования внутриглазных структур и зрительных функций.

Стандартные офтальмологические методы исследования включали визометрию с максимальной коррекцией, рефрактометрию, биометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию.

Дополнительные методы диагностики включали: ультразвуковое b-сканирование (Tomey UD6000, Япония) с использованием кольцевого датчика с частотой 10 MHz трансцилиарно, что позволило значительно снизить число артефактов, возникающих при прохождении сканирующего луча через границы раздела акустических сред.

При проведении ультразвукового b-сканирования проводилась дифференциальная диагностика проминенции диска зрительного нерва при друзах и застойном диске. Кроме того, при проведении b-сканирования определяли размеры друз с помощью разработанной электронной шкалы.

Всем исследуемым лицам проводилась фоторегистрация глазного дна на фундус-камере Topcon TRC 50DX (Япония) и оптическая когерентная

томография (Optical Coherence Tomography) на спектральном томографе Optovue XR Avanti (США).

Сканирование включало в себя следующие стандартные протоколы:

1. Исследование в режиме Cross-Line для получения скана высокого разрешения центральной области сетчатки и зрительного нерва.

2. Retina Map для определения объема ретинальной ткани в зоне 5x5 мм. В настоящей работе этот режим был использован для определения объема диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки.

3. GCC и ONH – стандартные сканы для оценки комплекса ганглиоцитов и слоя перипапиллярных нервных волокон.

4. Angio Retina 6 mm – исследование относительной плотности капилляров в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях сетчатки в зоне размером 6x6 мм.

5. Angio Disc 4,5 mm – исследование относительной плотности ретинальных капилляров в перипапиллярной зоне размером 4,5x4,5 мм.

6. Radial Line – исследование с построением 18 радиальных сканов высокого разрешения для оценки диска зрительного нерва и последующего определения диаметра сосудов в ручном режиме с использованием стандартных меток модуля измерения, предусмотренного разработчиком программного обеспечения оптического когерентного томографа по методике Meshi A. с соавт.

7. Для определения глубины залегания друз была разработана электронная шкала, позволяющая при помощи графического редактора определить глубину залегания друз.

Изменения поля зрения регистрировались с помощью TOP стратегии White-On-White и программы пульсар с TOP стратегией компьютерного периметра Haag-Streit Octopus 600 Pro (Швейцария). Оценивались: средний показатель чувствительности сетчатки Mean sensitivity (MS), отклонение средней чувствительности (MD) и локальное изменение чувствительности (sLV) в дБ в пределах 30°.

Электроретинография (ЭРГ) проводилась для оценки биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки. Для стандартизации результатов был использован регламент регистрации ЭРГ, предложенный Международным обществом клинической электрофизиологии зрения (ISCEV).

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 6.0 и MedCalc ver. 18.2.1 и включал следующие этапы:

1. Дескриптивный анализ (описательная статистика результатов исследований). Показатели групп были проверены на нормальное распределение по критерию Колмогорова-Смирнова. Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна-Уитни. Для групп из описательной статистики были просчитаны следующие характеристики – медиана (Me), интерквартильный размах IQR. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ( $p < 0,05$ ).

2. Проводилось попарное сравнение результатов исследования пациентов и лиц контрольной группы с поправкой Бонферрони на количество групп. При этом критический уровень, рассчитанный по формуле  $p = 1 - 0,95^{1/3}$  составил 0,016. Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона.

3. Анализ бинарной классификации проводился с применением ROC-анализа.

4. Многофакторный регрессионный анализ (установления причинной связи) использовался для определения значений ряда зависимых переменных по известным значениям других независимых переменных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с большой вариабельностью имеющихся данных о распространенности друз диска зрительного нерва у детей, на первом этапе работы было проведено скрининговое обследование учеников младшего школьного возраста (1-3 классы) и старшего школьного возраста (9-11 классы) школы № 24 г. Иркутска. Из 1640 школьников (3280 глаз) друзы диска зрительного нерва были верифицированы у 117 человек (7,14%). Отмечено умеренное увеличение частоты встречаемости друз с 6,65% до 7,53% у детей старшей возрастной группы. Во всех случаях процесс имел двусторонний характер. Среди сопутствующих заболеваний были выявлены: эссенциальная артериальная гипертензия – в 9,4% случаев, ожирение – в 1,7%, аллергические реакции в анамнезе – в 35,04%, заболевания органов пищеварения – в 3,42% и др.

На втором этапе работы проведен сравнительный анализ результатов исследования пациентов младшего и старшего школьного возраста с друзами диска зрительного нерва с целью выявления изменений состояния как самих друз, так и структурно-функциональных характеристик зрительной системы в разных возрастных периодах.

У детей старшего школьного возраста установлено умеренное увеличение степени экзогенности друз по сравнению с младшей возрастной группой ( $1,4 \pm 0,6$  и  $1,27 \pm 0,45$  баллов,  $p=0,021$ ), что, возможно, связано с постепенной кальцификацией мукополисахаридных депозитов.

Для определения относительного размера друз была разработана электронная шкала. На подготовительном этапе сканограммы диски зрительного нерва приводятся к одному размеру с сохранением пропорций с помощью графического редактора с поддержкой слоев (Adobe Photoshop CC 2017), затем шкала накладывается на изображение с прозрачностью 70%, при этом край склерального кольца сопоставляется с краями шкалы и визуально анализируется заполненность шкалы гиперэкзогенными включениями, распознанными как друзы, и при нахождении друзы или их скопления в одном секторе шкалы они обозначены как малые, в двух секторах – средние, трех – большие, всех четырех – гигантские.

Было установлено, что у детей обеих возрастных групп в каждом втором случае наблюдались друзы среднего размера, малые и большие – у каждого четвертого пациента, в одном случае – гигантские друзы.

Анализ сканов ОКТ показал, что у всех пациентов младшего школьного возраста и в подавляющем большинстве случаев (96,7%) у детей старшего школьного возраста друзы не имели выраженной высокорефлективной границы, а их внутренняя рефлективность была вариабельной, но достаточно высокой, то есть они представляли собой друзы первого типа по К.М. Lee. Лишь у 2 пациентов старшей возрастной группы друзы, напротив, имели высокорефлективную границу и значительно сниженную внутреннюю рефлективность, что позволило отнести их к друзам второго типа по К.М. Lee.

В 40 случаях (66,7%) в первой клинической группе и в 76 случаях (63,3%) – во второй друзы располагались по краю диска зрительного нерва, находились в стороне от сосудов или контактировали с ними, не меняя их положения и диаметра артерий и вен. Друзы с таким расположением без изменения калибра и хода ретинальных сосудов были обозначены нами как «периферические».

В 20 случаях (33,3%) у детей младшего школьного возраста и в 44 случаях (36,7%) у детей старшего школьного возраста друзы визуализировались в средних слоях головки зрительного нерва, в области сосудистой воронки, располагались под сосудами или окружали их, изменяя их ход и калибр. Такие друзы были обозначены нами как «центральные».

Для определения ключевых факторов, оказывающих наибольшее влияние на изменение зрительных функций у пациентов с друзами диска зрительного нерва, был проведен ROC-анализ (таблица 1).

Таблица 1. Значение AUC для показателя PMD в зависимости от предиктора

Предиктор	Площадь под кривой (AUC)
Возраст	0,517
Размер друз	0,783
Глубина залегания друз	0,692
Локализация друз	0,934

Качество полученной модели оценивалось согласно традиционной экспертной шкале

Наилучшее качество модели (AUC 0,913) установлено у взаимосвязи между показателями «отклонение средней световой чувствительности при предъявлении мерцающего стимула» и «локализация друз» относительно ретинальных сосудов. Это определило целесообразность проведения

следующего этапа работы, направленного на выявление закономерностей и возможных механизмов структурно-функциональных изменений органа зрения, а также нарушений регионарной гемодинамики у пациентов с периферическим и центральным расположением друз вне зависимости от их возраста.

Сравнительный анализ изменения объема ткани зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки с помощью протокола Retina Map показал, что у пациентов с центральной локализацией друз определяется увеличение этого показателя в среднем на 11,4% (таблица 2), что может быть обусловлено их большим размером по сравнению со значениями, полученными при периферической локализации друз.

Таблица 2. Сравнение объема ткани зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Периферическая локализация друз, n=58	Центральная локализация друз, n=32	Манна-Уитни, p
	Медиана / IQR	Медиана / IQR	
Объем, мм <sup>3</sup>	7,41 / 7,32-7,56	8,22 / 8,03-8,46	1-2 p=0,0001

При исследовании кровотока в поверхностном и глубоком ретинальном сплетении макулярной области и перипапиллярно с помощью оптической когерентной томографии/ангиографии (ОКТА) у пациентов с центральной локализацией друз выявлено значимое уменьшение плотности капилляров поверхностного ретинального сплетения в парафовеальной области и в слое перипапиллярных радиальных капилляров по сравнению со второй клинической группой (p=0,001) и контролем (p=0,012). Соответствующие изменения у пациентов с периферическими друзами носили умеренный и локальный характер. При анализе плотности капилляров глубокого ретинального сплетения значимых различий у пациентов обеих клинических групп и группы контроля выявлено не было.

При исследовании калибра ретинальных сосудов (Таблица 3), находящихся в непосредственной близости от друз, при их центральной локализации отмечено расширение ретинальных вен на участке перед друзой в проксимальном направлении по сравнению с калибром вены над друзой (p=0,001), что может свидетельствовать о нарушении венозного оттока. Подобных изменений при периферической локализации друз выявлено не было.

Таблица 3. Сравнение калибра ретинальных сосудов у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Периферические друзы, n=58	Центральные друзы, n=32	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	
Калибр вены на участке перед друзой	129,45 119,01-135,29	143,37* 132,1-157,92	p=0,0001
Калибр вены на участке над/рядом с друзой	129,21 120,01-135,12	131,11* 107,23-138,82	p>0,05
Калибр артерии на участке перед друзой	115,79 111,34-122,01	119,65 105,08-125,31	p>0,05
Калибр артерии на участке над/рядом с друзой	116,24 114,21-124,03	117,46 103,56-123,43	p>0,05

\* Уилкоксон T=11,5

Проведенный далее сравнительный анализ изменения комплекса ганглиоцитов выявил 4-кратное (p=0,011) увеличение «объема фокальной потери» и 2-кратное (p=0,013) – «глобальной потери» ганглиоцитов у пациентов, имеющих центральную локализацию друз (Таблица 3), по сравнению с пациентами с периферической локализацией друз, а по сравнению с группой контроля у пациентов шестой клинической группы выявлено, соответственно, 8-кратное (p=0,0001) и 2-кратное (p=0,0001) увеличение данного показателя.

Таблица 3. Изменение комплекса ганглиоцитов у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Периферические друзы, n=58	Центральные друзы, n=32	Контроль, n=46	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
GCC Total	100,99 99,61-103,15	101,62 92,51-103,8	101,94 99,85-107,76	p>0,05
FLV	0,49 0,39-0,61	1,97 0,21-2,98	0,24 0,1-0,31	5-7, p=0,011 5-6, 6-7 p=0,0001
GLV	0,49 0,18-0,97	1,03 0,88-1,28	0,49 0,1-0,96	5-6, 6-7 p=0,0001 5-7 p>0,05

Анализ данных периметрии в режиме пульсар выявил значительное ухудшение пространственной и контрастной чувствительности у пациентов с центральным положением друз (Таблица 4).

Таблица 4. Изменение периметрических индексов по данным периметрии с мерцающим стимулом у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Периферическая локализация друз, n=58	Центральная локализация друз, n=32	Контроль, n=46	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
PMS	23,68 23,2-26,6	20,2 19,7-21,2	25,7 23,9-26,2	5-6, 5-7, 6-7 p=0,0001
PMD	0,15 -0,4-0,3	2,2 1,9-2,9	-1,1 -1,5-(0,2)	5-6, 5-7, 6-7 p=0,0001
PsLV	1,1 1-1,3	2,6 2,4-2,7	0,9 0,8-1	5-6, 5-7, 6-7 p=0,0001

Примечания: PMS – средняя чувствительность сетчатки по данным пульсар-периметрии, PMD – отклонение средней чувствительности по данным пульсар-периметрии, PsLV – показатель локального снижения световой чувствительности сетчатки по данным пульсар-периметрии.

Регрессионный анализ, в котором в качестве зависимых переменных были выбраны показатели «острота зрения» и «среднее отклонение световой чувствительности сетчатки», а в качестве независимых переменных – показатели, наиболее полно и достоверно описывающие изменения комплекса ганглиоцитов (GCC Total, FLV, GLV) и состояния кровотока в поверхностном ретинальном сплетении (ОСТА F, ОСТА PF, ОСТА SH, ОСТА IH, ОСТА T, ОСТА S, ОСТА N, ОСТА I), позволил установить значительную близость между эмпирическими и рассчитанными значениями у пациентов группы с центральным положением друз -  $R^2=0,41$ ,  $p=0,001$  и  $R^2=0,90$ ,  $p=0,0001$  соответственно. Подобной взаимосвязи при периферическом расположении выявлено не было -  $R^2=0,14$ ,  $p>0,05$  и  $R^2=0,2$ ,  $p>0,05$ .

В целом, анализ полученных в ходе исследования результатов позволил установить, что центрально расположенные друзы оказывают патогенное, вероятнее всего, компрессионное действие не только на слой нервных волокон диска зрительного нерва, но и на ретинальные сосуды, что сопровождается изменением диаметра вен сетчатки, снижением плотности капилляров в поверхностном ретинальном сплетении и формированием ретинальной ишемии, наличие которой подтверждено данными электрофизиологических исследований – выявлено снижение амплитудных показателей b-волны максимальной ЭРГ, поздних осцилляторных потенциалов и нейроглиального индекса ( $p=0,001$ ).



Кроме того, установлено, что у всех обследованных пациентов с центральным расположением друз кроме структурных изменений ганглиозного комплекса сетчатки наблюдается подавление их функциональной активности и угнетение нейропроводения, на что указывает снижение амплитуды р100 паттерн-ЗВП на крупный (1°) и мелкий стимул (0,3°), и амплитуды N95 паттерн-ЭРГ (p=0,001). При периферическом расположении друз изменения электрофизиологических показателей были минимальными.

Определение четких взаимосвязей между положением друз и изменением зрительных функций обусловило необходимость разработки новой классификации, разделяющей друзы не только по глубине залегания, но и по топографическому расположению относительно ретинальных сосудов и их влиянию на зрительные функции (таблица 5).

Таблица 5. Классификационные критерии друз

Друзы	Расположение друз	Сопутствующие изменения
Центральные	Расположены в непосредственной близости к ретинальным сосудам и/или центральному сосудистому пучку, изменяют их ход и калибр	Компрессия ретинальных сосудов и нервной ткани Ретинальная ишемия Значимое снижение зрительных функций Развитие осложнений
Периферические	Расположены по краю склерального кольца, в стороне от ретинальных сосудов, не изменяют их ход и калибр	Локальная компрессия нервной ткани Минимальные изменения зрительных функций

Представленная классификация и результаты, полученные в ходе исследования, легли в основу алгоритма диагностики и мониторинга пациентов с друзами диска зрительного нерва (Рисунок 1).

# Алгоритм диагностических мероприятий



Рисунок 1. Алгоритм диагностики и мониторинга пациентов с друзами диска зрительного нерва.

Таким образом, на основании проведенных исследований были определены закономерности изменения зрительной системы у детей с друзами диска зрительного нерва, разработаны новые классификационные критерии, которые можно считать прогностическими, что в целом обуславливает важность ранней диагностики друз, диспансеризации пациентов с данным заболеванием, коррекции их соматического статуса и профилактики осложнений.

### **Выводы**

1. Скрининговое обследование 1640 детей, основанное на данных ультразвуковой эхобиометрии, проводимой через плоскую часть цилиарного тела с использованием разработанной электронной шкалы, позволило выявить друзы диска зрительного нерва в 7,14% случаев, установить умеренное повышение экзогенности и увеличение размеров друз у детей старшего школьного возраста.

2. Друзы диска зрительного нерва у детей в 98,3% случаев по данным ОКТ представляют собой включения со слаборефлективной границей и высокой внутренней рефлективностью, залегают в глубоких и средних слоях преламинарной части зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, в 26,7% случаев располагаются в непосредственной близости от сосудистого пучка и крупных ретинальных сосудов, обуславливая тем самым изменение положения и увеличение калибра проксимального участка вены в среднем на 16%.

3. Диагностическими критериями, определяющими влияние друз на изменение пространственной и контрастной чувствительности сетчатки и центральной остроты зрения, является их топографическое деление на центральные, то есть расположенные в непосредственном контакте с ретинальными сосудами, и периферические – расположенные в стороне от ретинальных сосудов, что подтверждено данными ROC-анализа (AUC 0,931).

4. Центральные расположенные друзы диска зрительного нерва сопровождаются увеличением объема нейро- и перипапиллярной сетчатки в среднем на 7,4%, снижением перфузии на уровне поверхностного ретинального сплетения в среднем на 13,5% и формированием ретинальной ишемии по данным ЭРГ; 5-кратным увеличением локальной и 3-кратной – глобальной потери комплекса ганглиоцитов, обуславливая тем самым снижение пространственной и контрастной чувствительности (MD) в среднем на 14,7% по сравнению с пациентами, имеющими периферическое расположение друз.

5. Топографическое деление друз на «центральные» и «периферические» относительно сосудистого пучка и крупных ретинальных сосудов можно считать классификационными критериями, определяющими степень снижения зрительных функций и характер течения патологического процесса у детей с друзами диска зрительного нерва.

6. Разработанный алгоритм диагностики и мониторинга детей с друзами диска зрительного нерва, основанный на комплексном исследовании состояния диска зрительного нерва, ганглиозного комплекса сетчатки и ретинальной перфузии с помощью ультрасонографии, ОКТ и ОКТА, изолированной оценки состояния М-ганглиоцитов при проведении пульсар-периметрии, позволяет четко определить структуру и топографию друз диска зрительного нерва, выявить ранние изменения зрительных функций у детей.

### **Практические рекомендации**

1. Использование ультразвукового b-сканирования через плоскую часть цилиарного тела и разработанной электронной шкалы в диагностике друз диска зрительного нерва повышает качество визуализации и позволит с высокой точностью определить их наличие и размеры у детей.
2. Количественная оценка объема преламинарной части диска зрительного нерва, перипапиллярной сетчатки и проведение объективного мониторинга выявленных изменений у пациентов с друзами возможно при использовании протокола Retina Map или его аналогов к диску зрительного нерва.
3. ОКТ-диагностика друз и их положения относительно ретинальных сосудов позволит прогнозировать возможные изменения зрительных функций и разработать план дальнейшего обследования и ведения пациентов с включением ОКТА, пульсар-периметрии и ЭФИ.

*Список работ, опубликованных по теме диссертации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации*

1. Дифференцированное изменения структуры и функции сетчатки у детей и подростков с друзами диска зрительного нерва. Щуко А.Г., Самсонов Д.Ю., Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Михалевич И.М., Григорьева А.В., Самсонова Ю.С. / Офтальмология. М.: 2018 (15) 25. С. 73-81
2. Влияние друз диска зрительного нерва на зрительные функции у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Савина Ю.Н., Самсонов Д.Ю. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. № 6. С. 148-152.
3. Жукова, С.И. ОКТ-ангиография в оценке хориоретинального кровотока при колебании внутриглазного давления / С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, О.И. Микова, Д.Ю. Самсонов, А.В. Григорьева, Ю.С. Пятова // Клиническая офтальмология. - 2016.- т.16, № 2.- С.98-103.
4. Щуко А.Г., Самсонов Д.Ю., Жукова С.И., Юрьева Т.Н. Диагностика друз диска зрительного нерва у детей Офтальмология. 2015. Т. 12. № 4. С. 40-45.
5. Щуко, А.Г. Алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей / А.Г. Щуко, Д.Ю. Самсонов, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, Д.А. Аверьянов // Практическая медицина. - 2015.-т.1, №2.- С.111-115.

#### *Другие публикации*

- 1 Щуко, А.Г. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии // А.Г. Щуко, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, Д.А. Аверьянов, Н.В. Волкова, Д.Ю. Самсонов. - М.: Офтальмология.- 2013.- 128 с., ил.
- 2 Самсонов, Д.Ю. Двумерная эхобиометрия в диагностике друз диска зрительного у детей / Д.Ю. Самсонов, С.И. Жукова // Актуальные проблемы офтальмологии: 8 Всерос.науч. конф. молодых ученых с международ. Участием: сборник науч. трудов.- М.: Офтальмология, 2013.- С.231-233
- 3 Жукова, С.И. Осцилляторные потенциалы в комплексной оценке состояния зрительного нерва и сетчатки у детей с друзами диска зрительного нерва / С.И. Жукова, Д.Ю. Самсонов, Т.Н. Юрьева // Современные технологии диагностики и лечения при поражениях органа зрения: материалы юбилейной конференции 12 – 13 сентября 2013.- СПб.: ВМедА, 2013.- С.50
- 4 Жукова, С.И. Оценка состояния зрительного нерва и сетчатки у детей с друзами зрительного нерва / С.И. Жукова, Д.Ю. Самсонов, Т.Н.Юрьева // Российский общенациональный офтальмологический форум: мат конф.– М., 2013.-С.12
- 5 Самсонов, Д.Ю. Оценка морфофункционального состояния зрительного нерва и сетчатки у детей с друзами диска зрительного нерва / Д.Ю. Самсонов, А.Г. Щуко, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева // Актуальные проблемы офтальмологии:

мат. всерос. науч. конф. молодых ученых с междунар. участием.- М.: Офтальмология, 2014.- С. 55-57.

6 Зайцева, Н.В. Клинические критерии дифференциальной диагностики миопической хориоидальной неоваскуляризации и влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Н.В. Зайцева, И.В. Злобин, Т.Н. Юрьева, Д.А. Аверьянов, Д.Ю. Самсонов // Макула 2014: мат. конф.- Ростов на Дону, ИнтерЮНА, 2014. – С 504 – 505.

7 Жукова, С.И. Электрофизиологические исследования в оценке функционального состояния зрительного нерва и сетчатки у пациентов с друзами диска зрительного нерва / С.И. Жукова, Д.Ю. Самсонов, Т.Н. Юрьева // Съезд офтальмологов России, 10-й: мат. съезда. - М.: Офтальмология, 2015- С.309

8 Shchuko, A. Diagnostic algorithm of optic disk drusen in Children / A. Shchuko, S. Zhukova, D. Samsonov, T. Iureva // Meeting of the European paediatric ophthalmological society (41): book abstracts.- 2015.- P.37

9 Щуко, А.Г. Особенности диагностики друз диска зрительного нерва у пациентов детского возраста / А.Г. Щуко, Д.Ю. Самсонов, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева, Д.А. Аверьянов // Офтальмология Якутии- 90 – этапы и перспективы ликвидации устранимой слепоты: мат. науч.-практ. конф.- Якутск: Сфера, 2015.- С.45-54

10 Samsonov, D.U. Diagnostic of Optic Drusen in Children / D.U. Samsonov, S.I. Zhukova, T.N. Iurieva, A.V. Grigorieva, A.G. Shchuko // Annual International Conference on research, education and teaching by Russian Academics.: abstracts Book.- Athens, Greece, 2016.- P.29.

11 Савина, Ю.Н. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией в зависимости от стажа основного заболевания / Ю.Н. Савина, Т.Н. Юрьева, А.В. Короленко, Д.Ю. Самсонов // Невские горизонты – 2016: мат.конф. - С-Пб., 2016.- С. 69-70.

12 Перипапиллярная хориоидальная неоваскуляризация как осложнение центральных друз диска зрительного нерва у детей. Щуко А.Г., Юрьева Т.Н., Самсонов Д.Ю., Злобин И.В., Савина Ю.Н. / Сборник статей по материалам XIX нейроофтальмологической конференции. М., 2019

### Список сокращений

AUC – (Area Under Curve) площадь под кривой

FLV – (Focal Volume Loss) объем фокальной потери ганглиоцитов

GCC – (Ganglion Cell Complex) комплекс ганглиоцитов сетчатки

GCC Total – средняя толщина слоя ганглиоцитов

GLV – (Global Volume Loss) объем глобальной потери ганглиоцитов

ISCEV – (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision)

Международное общество клинической электрофизиологии зрения

ONH – (Optic Nerve Head) головка зрительного нерва  
PMD – отклонение средней чувствительности сетчатки по данным пульсар-периметрии  
PMS – средний показатель световой чувствительности сетчатки по данным пульсар-периметрии  
PsLV – локальное изменение чувствительности сетчатки по данным пульсар-периметрии  
ROC – (Receiver Operator Characteristic) рабочая характеристика приемника  
TOP – (Tendency-Oriented Perimetry) тендентно-ориентированная периметрия  
ДЗН – диск зрительного нерва  
ЗВП – зрительные вызванные потенциалы  
КОЗ – корригированная острота зрения  
ОКТ – оптическая когерентная томография  
ОКТА – оптическая когерентная томография-ангиография  
ОП – осцилляторные потенциалы  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭРГ – электроретинография

### **Биографические данные**

Самсонов Дмитрий Юрьевич, 1983 года рождения, в 2007 г. окончил Иркутский государственный медицинский университет по специальности лечебное дело.

С 2007 по 2009 гг. проходил обучение в клинической ординатуре Иркутского государственного института усовершенствования врачей по специальности «Офтальмология» на базе Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2009 г. по настоящее время работает врачом-офтальмологом отделения диагностики Иркутского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2016 г. выполняет научно-исследовательскую работу в качестве прикрепленного соискателя диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовал 17 научных работ, из них 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ.