

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИСЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
МЕЖОТРАСЛЕВОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
«МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМЕНИ АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

САМСОНОВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ

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

14.01.07 – глазные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук профессор А.Г. Щуко

Москва 2019

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Обзор литературы.....	12
1.1. История изучения друз диска зрительного нерва.....	12
1.2. Эпидемиология друз.....	13
1.3. Представления об этиологии и патогенезе друз диска зрительного нерва.....	14
1.4. Диагностика друз диска зрительного нерва.....	19
1.5. Классификация друз диска зрительного нерва, их клинические проявления и осложнения.....	25
Глава 2. Клиническая характеристика пациентов и методы исследования.....	31
2.1. Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования.....	31
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Стандартные офтальмологические методы исследования.....	35
2.2.2. Дополнительные методы диагностики.....	36
2.3. Статистический анализ.....	41
Глава 3. Характеристика изменений зрительной системы у детей с друзами диска зрительного нерва.....	44
3.1. Распространенность друз зрительного нерва по результатам исследования детей школьного возраста.....	44
3.2. Характеристика друз и структурных изменений диска зрительного нерва по данным ультразвуковой диагностики и оптической когерентной томографии.....	47
3.2.1. Характеристика друз зрительного нерва у детей по данным b- сканирования.....	47
3.2.2. Разработка электронной шкалы определения размеров друз диска зрительного нерва на основе ультрасонографии.....	49
3.2.3. ОКТ-оценка друз диска зрительного нерва у детей.....	53

3.2.4. Разработка электронной ОКТ-шкалы определения глубины залегания друз.....	54
3.2.5. Оценка топографического расположения друз.....	56
3.2.6. Характеристика ОКТ-изменений ганглиозного комплекса сетчатки.....	63
3.3. Особенности изменения зрительных функций у детей с друзами диска зрительного нерва.....	65
3.3.1. Изменение остроты зрения.....	65
3.3.2. Изменение периметрических показателей.....	67
3.4. Определение ключевых критериев, влияющих на снижение зрительных функций у детей с друзами диска зрительного нерва. ROC-анализ.....	70
Глава 4. Взаимосвязь между структурно-функциональными, гемодинамическими изменениями зрительной системы и топографией друз диска зрительного нерва у детей.....	73
4.1 Сравнительный анализ структурных, функциональных и гемодинамических изменений зрительной системы.....	73
4.1.1. Сравнительная характеристика пациентов с центральным и периферическим положением друз относительно ретинальных сосудов по данным ультразвукографии.....	74
4.1.2. Сравнительная характеристика пациентов с центральным и периферическим положением друз относительно ретинальных сосудов по данным оптической когерентной томографии.....	74
4.1.3. Сравнительная характеристика пациентов с центральным и периферическим положением друз относительно ретинальных сосудов по данным оптической когерентной томографии-ангиографии.....	76
4.1.4. Сравнительный ОКТ-анализ изменений ганглиозного комплекса сетчатки у пациентов с центральными и периферическими друзами.....	79
4.1.5. Изменение периметрической картины у пациентов с центральными и периферическими друзами.....	80

4.1.6. Определение взаимосвязей между структурно-функциональными и гемодинамическими изменениями зрительной системы и положением друз диска зрительного нерва. Регрессионный анализ.....	81
4.1.7. Оценка изменений показателей электрогенеза сетчатки и состояния проводящих путей у пациентов с центральными и периферическими друзами.....	87
4.2. Разработка классификационных критериев друз диска зрительного нерва.....	90
4.2.1. Концептуальная схема структурно-функциональных изменений органа зрения у детей с центральными и периферическими друзами диска зрительного нерва.....	91
4.2.2. Классификационные критерии друз диска зрительного нерва...	92
4.3. Алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей.....	101
Заключение.....	104
Выводы.....	114
Практические рекомендации.....	116
Список сокращений.....	117
Список литературы.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Друзы диска зрительного нерва по данным литературы диагностируются в 0,4-3,4% [26, 27, 28, 36, 58] в популяции. Однако, в работах Савиной Ю.Н. (2016) было показано, что у детей с метаболическими нарушениями, особенно в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией, частота встречаемости друз возрастает до 80% [30].

Известно, что друзы диска зрительного нерва представляют собой отложения мукополисахаридов в межклеточном пространстве, которые со временем кальцифицируются. 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 [38, 101], другие авторы говорят о нарушении аксоплазматического транспорта [29, 184], также существует теория о внутриклеточном и митохондриальном кальцинозе [54].

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 [16, 28], 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 [167]. Лечение, позволяющего остановить формирование друз диска зрительного нерва и ограничить их патогенное воздействие на ткани зрительного нерва, не существует, что объясняется отсутствием единой схемы патогенеза данного заболевания. Лечебные мероприятия при друзах носят симптоматический характер, и направлены на коррекцию возникающих серьезных осложнений [115].

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 [8]. Также существует ОКТ-классификация друз диска зрительного нерва по уровню рефлексивности К.М. Lee, (2018) [114]. К сожалению, данные классификации не позволяют объяснить взаимосвязь между положением друз в головке зрительного нерва, изменением зрительных функций и развитием осложнений.

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 (приоритетная справка по заявке на изобретение №2017128488 от 09.08.2017).
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 (приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018127495 от 27.07.2018).

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 (приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018108125 от 06.03.2018).

4. Впервые разработаны классификационные критерии и алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей, определяющие характер течения патологического процесса и прогноз изменения зрительных функций (приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018108126 от 06.03.2018).

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 экзогенность 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, ретинометрические и периметрические 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).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получено 4 положительных решения на изобретения.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. История изучения друз диска зрительного нерва

Термин «друза» впервые появился в Германии (от нем. *druse* — щетка) в XVI веке, где начал использоваться в горнодобывающей промышленности и означал минеральный агрегат, представляющий собой совокупность произвольно сросшихся между собой индивидов, выросших на общее основание [9]. Друзы выстилают стенки пустот разнообразных форм и происхождения. Таким образом, изначально друзы – это кристаллизовавшиеся полости в горных породах.

В офтальмологии этот термин появился в XIX веке, когда в 1858 году Н. Muller впервые дал гистологическое описание друз диска зрительного нерва. При этом обнаружение друз было случайной находкой, так как в то время клинически это заболевание было неизвестно. Он представил их как кристаллические жироподобные гранулы и считал, что друзы могут располагаться как интрацеллюлярно, так и экстрацеллюлярно. Кроме того, им было показано что друзы не растворяются в уксусной и серной кислотах, а также в калиевой щелочи [139].

Через десять лет после открытия друз Н. Muller, в 1868 г. его коллега R. Liebrich впервые описал клинические проявления данной патологии [119]. Еще десять лет спустя в 1878 г. А. Nieden, наблюдая за течением данного патологического процесса у небольшой группы пациентов, определил, что с течением времени происходит увеличение друз в размере [148], а в 1981 году М. Tso подтвердил, что размеры друз могут варьировать от 5 до 1000 микрон [194]. В 1921 году Н. Lauber, изучая клинические проявления друз диска зрительного нерва, отметил, что у пациентов с друзами меняется периметрическая картина [116], однако до 1940-х гг. об этом более нигде не упоминалось. Лишь в работах А Reese, изучавшего в 1940 году друзы диска зрительного нерва и их возможную

взаимосвязь с туберозным склерозом, и в исследованиях С Rucker в 1944 году вновь появились данные об изменениях в поле зрения пациентов, связанных с наличием в диске зрительного нерва гиалиновых телец [159, 165].

1.2. Эпидемиология друз

Анализ литературы показал, что данные о распространенности друз носят несистематизированный характер. Так, при эпидемиологическом исследовании детей и подростков до 15 лет Н. Erkkila в 1977 году обнаружил друзы диска зрительного нерва в 3,5% случаев от общего числа исследуемых. При этом у подростков поверхностные друзы он наблюдал только в 15 случаях из 88, что составило 17% от всех подростков с друзами и 5,7% от общего числа обследованных подростков. А у детей в возрасте до 8 лет проминирующие диски с неровными краями им были описаны лишь у 4 из 1076 обследованных (0,4%) [75]. Частота встречаемости друз у взрослых была описана в 1966 году S.E. Lorentzen (1966) и составила 4,3 случая на 1000, что сопоставимо с частотой встречаемости у детей, составляющей 4 случая на 1000 [120]. Тем не менее гистологическое исследование кадаверных глаз выявило значительно большую частоту встречаемости друз – до 2,4%, причем в 60% случаев друзы располагались глубоко в тканях головки зрительного нерва [86, 159, 161]. Не исключено, что эти глубокие друзы, которые не были выявлены офтальмоскопически, могли бы быть обнаружены при ультразвуковом b-сканировании, но этот метод диагностики стал широко доступен только в 1977 году [84]. Описанные выше эпидемиологические исследования основывались лишь на данных обратной офтальмоскопии, что может объяснять значительную разницу в частоте встречаемости друз в клинике и при гистопатологических исследованиях. В настоящее время считается, что частота встречаемости друз составляет до 3,7% в общей популяции [199, 200].

При исследовании распространенности друз многие авторские коллективы указывали на то, что друзы диска зрительного нерва имеют двусторонний

характер примерно в 80% случаев [49, 74, 96, 121, 143]. Проведенные в 1990-х гг. исследования С. Boldt (1991) и Н. Kiegler (1995) показали, что друзы встречаются в обоих глазах с частотой 91,2% случаев [49, 106].

И хотя более ранние исследования показали, что имеется незначительное гендерное неравенство в распределении друз, что проявляется несколько более выраженной предрасположенностью женщин к данному заболеванию, современные исследования показали, что частота встречаемости друз у женщин значительно выше и, по различным данным, составляет от 61% до 71% [94, 121, 126, 155, 160].

Представляют интерес наблюдения детей с эссенциальной артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома, у которых с использованием высокоинформативных методов диагностики (ультразвуковое b-сканирование и оптическая когерентная томография) друзы были выявлены почти в 80% случаев. Авторы связывают высокую частоту встречаемости друз с наличием у детей артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и повышенным уровнем острофазовых белков [35].

1.3. Представления об этиологии и патогенезе друз диска зрительного нерва

Многие авторы полагали, что друзы – это врожденная патология, так как Н. Lauber (1921) наблюдал друзы, диагностированные у родственников в нескольких семьях [116]. На основании представленных материалов М. Leimgruber в 1936 году и Е. Singleton в 1973 году исследовали друзы как наследственное состояние [118, 178]. Несмотря на то, что в 1961 году S.E. Lorentzen опубликовал статью, где привел данные об исследовании родителей 909 пациентов с друзами, у которых он обнаружил друзы только в 28 случаях, что составило всего лишь 3,1%, в своих более поздних работах он продолжил придерживаться теории о главенстве наследственного фактора при этом заболевании [121, 122].

Проведенные в середине 1980-х годов исследования J. Jonas с соавт. (1987) и М. Mullie и М. Sanders (1985) показали, что склеральный канал и диск

зрительного нерва у пациентов с друзами имеют меньшие размеры, чем у здоровых пациентов, что может указывать на мезодермальные аномалии [103, 140]. Это согласуется с выясненным рядом авторов фактом, что у представителей негроидной расы друзы встречаются редко, так как у них склеральный канал часто шире, чем у представителей европеоидной расы [61, 97, 126, 127, 162, 191, 196]. Таким образом, в 1991 году I. Strassman с соавт. предположили, что у пациентов с гиперметропией склеральный канал может быть уже, и, следовательно, у гиперметропов должна быть более высокая частота встречаемости друз [187]. Опровержением этой теории послужили работы Н. Erkkila (1973, 1975 гг.), Е. Mustonen (1983) и многих других авторов, в которых говорится о том, что распределение пациентов с друзами в зависимости от разных видов рефракции совпадает с таковым в популяции [73, 74, 143, 154, 162, 200].

Параллельно с исследованиями, представленными выше, J. Sacks, изучавший врожденные нарушения ангиоархитектоники диска зрительного нерва в 1977 г. сообщил, что именно они могут стать причиной трансудации белков плазмы крови, которые в свою очередь могут служить в качестве основы для осаждения внеклеточных материалов и, таким образом, поддерживать эволюцию друзы [167]. Также в этой работе было выяснено, что по сравнению с группой контроля на многих ангиограммах у пациентов с друзами диска зрительного нерва были выявлены следующие отклонения:

аномальное ветвление сосудов на диске зрительного нерва;

наличие относительно крупных сосудов, соединяющих поверхностные и глубокие «уровни циркуляции»;

повышенная «капиллярность» диска.

В 1999 году R. Antcliff и D. Spalton также выявили, что у родственников пациентов с друзами диска зрительного нерва встречаются сосудистые аномалии, такие как трифуркации артериол на диске зрительного нерва или в перипапиллярной зоне, либо наличие цилиоретинальных сосудов, а также отсутствие физиологической экскавации. При этом сами друзы у родственников пациентов встречались лишь в 3,7% случаев. Таким образом, ими было сделано

предположение, что первичной патологией и объектом наследования является не сама друза, но некая дисплазия диска зрительного нерва и, возможно, нарушение кровообращения, которые и приводят к формированию друз [40].

Кроме этого, были предложены различные теории клеточного происхождения друз, в которых все виды клеток диска зрительного нерва рассматривались в качестве источника этих отложений. Так, R. Seitz и G. Kersting (1960) после серии гистохимических исследований пришли к выводу что друзы происходят из аксоплазматических производных, выделяемых при разрушении нервных волокон [177]. Также они сделали важное замечание о том, что друзы формируются при медленно, а не быстро протекающем процессе дегенерации нервных волокон. Их теорию дегенерации аксонов поддержали W.H. Spencer (1978), предположивший, что причиной дегенерации может быть нарушение аксонального транспорта [184, 185]. В 1981 г. M.O. Tso, по результатам электронной микроскопии выявил аномальный метаболизм в аксонах, приводящий к внутриклеточному митохондриальному кальцинозу. Также M.O. Tso предположил, что повреждение аксонов приводит к выходу митохондрий во внеклеточное пространство, где далее в них продолжает накапливаться кальций, и это происходит гораздо быстрее, так как его концентрация во внеклеточном пространстве значительно выше, чем во внутриклеточном. Таким образом формируются небольшие кальцифицированные отложения, на которых продолжает осаждаться кальций, и в итоге образуются друзы [194]. T. Miyashita и J. Reed в 1995 году предположили, что разрушенные волокна зрительного нерва подвергаются апоптозу и что мертвые клетки поглощаются макрофагами. Однако в исследованных образцах макрофаги не были обнаружены, следовательно, деградировавшие аксоны и их кальцифицированные митохондрии остаются на своем месте и процесс накопления кальция продолжается [137].

Итак, были определены три фактора, говорящих в пользу аксональной теории происхождения друз:

- преламинарное расположение, где скапливается интрааксональный материал при всех видах отека диска;

- их медленное прогрессирование вследствие накопления аксоплазмы с последующей кальцификацией, которая предшествует прекращению транспорта в пораженном аксоне;
- их клиническое и гистологическое сходство на ранней стадии (до кальцификации) с поражениями диска зрительного нерва, замеченными в хронической обструкции аксонального транспорта, таких как, например, отек диска зрительного нерва или растущая меланоцитома. При этом в двух последних случаях кальцификация не развивается. Это может быть связано с тем, что обструкция аксонов не сохраняется в течение достаточного для этого времени.

Многие авторы описывали гистологические характеристики друз диска зрительного нерва [60, 65, 80, 85, 86, 89, 96, 116, 121, 139, 148, 177]. Только через 35 лет исследований G. De Schweinitz (1892) был первым, кто описал корреляцию клинической картины с гистологическими находками, сопровождающими атрофию нервных волокон [69]. Было описано, что в большинстве случаев друзы расположены экстрацеллюлярно, кпереди от решетчатой пластинки и в 90% случаев ниже уровня мембраны Бруха [51]. Лишь изредка друзы могут располагаться позади решетчатой пластинки или проминировать в стекловидное тело, встраиваясь в глиальную ткань [165, 168].

Преламинарное расположение друзы пытались объяснить застоем аксонального тока в узком склеральном канале, дополнительно сжатым коллагеновой трабекулой решетчатой пластинки. Таким образом, очажки кальцификации располагаются кпереди от решетчатой пластинки и увеличиваются в диаметре за счет дальнейшего накопления кальция. Это особое анатомическое состояние, которое встречается только на уровне решетчатой пластинки, и это позволяет объяснить, почему друзы не встречаются в других отделах нервной системы [96, 103, 127, 140, 184, 185].

Было отмечено, что одна большая друза может быть окружена множеством более мелких [159]. Друзы диска зрительного нерва базофильны из-за наличия в составе кальция, окрашиваются методом фон Косса и Шифф-йодной кислотой

(положительная ШИК-реакция) [84]. В исследованиях S. Boyce (1978) положительная окраска с импрегнацией серебром по методу D. Bodian была выявлена в двух случаях, однако специфичные тесты, такие как метод Наута-Гигакс и окраска по Гиллери, предназначенные для выявления дегенеративных изменений в волокнах нервной системы, в этих же случаях были негативны [51]. Поперечное сечение смежных аксонов показывает нарушение их овальной формы и выявляет митохондрии различной степени кальцификации. Кальцифицированные митохондрии также обнаружены экстрацеллюлярно. M. Tso (1981) считал, что друзы могут быть легко отдифференцированы от гиалиновых телец, так как последние содержат матрикс нейрофибрилл, митохондрии и плотные включения, но в них отсутствует кальцификация [194]. Анализ ганглиоцитов в плоском препарате сетчатки у 55-летнего мужчины в работе M. Gelrich с соавт. (1998) показал, что наибольшая потеря клеток приходится на парацентральную область [88].

Проводя гистохимические исследования друз, С. Воусе с соавт. и А. Friedman с соавт. (1975, 1978) выяснили, что они представлены отложениями мукополисахаридов с некоторым количеством железа, а также содержат аминокислоты и кальций, рибонуклеиновую и дезоксирибонуклеиновую кислоты. Друзы нерастворимы в уксусной, соляной, азотной и серной кислотах, хлороформе, этаноле, эфире и щелочах, ксилоле и воде [51, 85, 88, 116, 136, 139, 177].

Случай меланоцитомы диска зрительного нерва с элевацией ткани желтого цвета, схожей с таковой при друзах или отеке диска зрительного нерва, описан W.H. Spencer в 1978 году [185]. При проведении гистологического исследования им были найдены увеличенные в объеме аксоны, которые, как предполагалось, и являются субстратом элевации. Как было сказано выше, некоторые авторы отмечали, что при друзах хроническая обструкция может быть вызвана узким склеральным каналом. Тем не менее встречаются случаи, когда друзы развиваются в толще тканей диска зрительного нерва, имеющего нормальные размеры. Например, при пигментном ретините. Исследования,

проведенные W.H. Spencer (1978) и S. Grover с соавт. (1997), показали, что в пораженных нервных клетках имеется нарушение аксонального тока, а формирование друз происходит вблизи решетчатой пластинки, имеющей нормальный размер [93, 184]. Несмотря на убедительную гистологическую презентацию W.H. Spencer (1978) и M.O. Tso (1981), R. Novack и R. Foos (1987) говорят о том, что в качестве очагов кальцификации выступают гиалиновые тельца, обнаруженные ими в астроцитах и аксонах зрительного нерва [150].

Таким образом, до сегодняшнего дня этиология и патогенез друз диска зрительного нерва остаются не до конца изученными.

1.4. Диагностика друз диска зрительного нерва

Как уже было сказано выше, при офтальмоскопии у детей поверхностные друзы встречаются редко, однако при этом диск зрительного нерва зачастую не имеет физиологической экскавации. В отличие от отека зрительного нерва, нервные волокна не выглядят отекшими, но могут присутствовать геморрагии. В этих случаях диагностическую ценность может представлять использование полукруглого луча в прямом офтальмоскопе или непрямое освещение тканей, примыкающих к тому месту, в котором подозревается наличие друз, так как друзы отражают свет при непрямом освещении [73, 74]. Также в диагностике друз использовался метод офтальмохромоскопии, разработанный А.М. Водовозовым (1986) и основанный на разнице в глубине проникновения света с различной длиной волны в ткани диска зрительного нерва [8]. Эти методы использовались при диагностике глубоких друз.

С возрастом размеры друз увеличиваются и их видимость улучшается. Диск зрительного нерва у взрослых пациентов с друзами может иметь неровный, фестончатый контур, а видимые при исследовании светлые отложения чаще всего расположены с носовой стороны диска [75, 121]. Как указывает А. Bronner (1970), в редких случаях элевация диска, вызванная друзами, может имитировать не только отек диска, но даже объемное образование [55].

В некоторых случаях друзы не могут быть отдифференцированы от интрапапиллярных телец высокой рефлексивности, которые формируются при хроническом отеке диска зрительного нерва [151, 179]. Если неврологические симптомы не очевидны, такие тельца могут быть ошибочно приняты за друзы, что не позволит вовремя диагностировать, например, объемный процесс в головном мозге. При отеках диска зрительного нерва появление таких телец часто предшествует или сопровождает снижение остроты центрального зрения. Они исчезают по мере прогрессирования атрофии зрительного нерва. Из-за того, что эти тельца не накапливают кальций, они не могут быть визуализированы ни с помощью компьютерной томографии, ни ультразвуковыми методами. Предполагается, что это остаточный экссудат [58] или, возможно, начальные проявления друз, пока еще не накопивших кальций, появление которых вызвано нарушением аксонального тока [184]. Для того чтобы поставить верный диагноз, нельзя упускать из вида и другие признаки отека: набухание нервных волокон, эктазия поверхностных сосудов зрительного нерва и прерывистый ход ретинальных сосудов на границе отека [91, 136]. Кроме того, у пациентов с отеком диска зрительного нерва отдельные авторы наблюдали появление анэхогенной зоны вокруг паренхимы зрительного нерва в виде полумесяца или круга – так называемый симптом пончика. [4]. Также у этих пациентов отмечается значимое увеличение толщины сосудистой оболочки перипапиллярной области, что может быть обусловлено нарушениями венозного оттока и аксоплазматического тока, которые, как правило, возникают на фоне повышения внутричерепного давления и компрессии волокон зрительного нерва ретробульбарно в субарахноидальном пространстве [123, 132, 190].

В большинстве случаев, когда у пациента определяется проминенция диска зрительного нерва неясной природы, друзы могут быть верифицированы с помощью ультразвукового исследования и, реже, с помощью лучевой диагностики. Возможности и соответствие методики ультразвукового сканирования для верификации друз были описаны в 1977 г. А. Friedman с соавт. [84]. Глубоко расположенные скопления кальция могут быть обнаружены при b-

сканировании даже у не склонных к сотрудничеству с офтальмологом детей [23, 25, 50, 62, 109, 128, 146, 149].

При проведении ультразвукового b-сканирования друзы представляют собой округлые структуры высокой эхогенности, которые зачастую сопровождаются акустической тенью [15, 24, 35, 38, 40]. Так как друзы содержат кальций, то они определяются при сканировании даже с низким коэффициентом усиления. Преимуществом этого метода является то, что можно осмотреть весь диск зрительного нерва, немного наклоняя датчик в разные стороны [49, 109, 129].

Ультрасонография считается наиболее показательным методом диагностики друз [32, 38]. Эта точка зрения была подтверждена в 1999 г. исследованием М. Kurz-Levin 82 глаз с подозрением на глубокие друзы, при котором b-сканирование выявило друзы в 39 случаях, по сравнению с методом аутофлюоресценции и псевдоаутофлюоресценции (методика получения изображения при включенных возбуждающем и барьерном фильтрах для флюоресцентной ангиографии без последующего введения красителя), который позволил выявить друзы только в 15 случаях. Ни один из этих 15 случаев не был пропущен при ультразвуковом исследовании [105]. При изучении 57 глаз с друзами диска зрительного нерва Н. Kiegler (1995) во время офтальмоскопии смог обнаружить друзы лишь в 18 случаях, а в остальных 39 случаях диагноз был верифицирован только с помощью УЗИ. Он же утверждает, что если друзы не выявлены с помощью УЗИ, и если для определения этиологии проминенции требуется проведение дополнительных методов диагностики, таких как, например, измерение размеров зрительного нерва или даже люмбальная пункция, то в этих случаях вероятность того, что изменения диска вызваны друзами, крайне мала [106].

Сравнивая эффективность компьютерной томографии и ультрасонографии в диагностике друз, М. Daily с соавт. (1976) отметили, что оба эти метода имеют почти одинаковую чувствительность [67]. С внедрением цифровых технологий в лучевую диагностику было проведено множество исследований друз диска зрительного нерва с использованием методики компьютерной томографии. Так

как друзы содержат кальций, то они видны в виде светлых точек на томограммах [45, 64, 68, 71, 72, 87, 95, 101, 158]. В большинстве случаев глубокого залегания друз этот метод превосходит офтальмоскопию, но даже он не сравнится по своей информативности с ультразвукографией, так как шаг сканирования составляет в среднем 1,5 мм, что часто не позволяет увидеть друзы меньшего размера [140]. Именно поэтому использование только компьютерной томографии увеличивает процент диагностических ошибок при глубоких друзах. Таким образом, высокий процент ошибок, а также высокая стоимость и значительно большая сложность выполнения исследования не позволяют сделать компьютерную томографию рутинным методом диагностики у пациентов с подозрением на друзы диска зрительного нерва [107].

Друзы обладают эффектом значительной аутофлюоресценции, что также видно на неокрашенных гистологических срезах [84, 105]. Это свойство друз было впервые описано в конце 1960-х гг. [171, 198]. В частности, глубокие друзы могут быть обнаружены при проведении аутофлюоресценции чаще, чем при обычной офтальмоскопии, однако чувствительность этого метода все равно значительно ниже, чем у ультразвукографии [109]. В дополнение к аутофлюоресценции и псевдоаутофлюоресценции друзы хорошо различимы при проведении флюоресцентной ангиографии в виде четко очерченных гиперфлюоресцентных очажков, что особенно хорошо видно в позднюю фазу ФАГ, и, в отличие от отека диска зрительного нерва, при этом определяются лишь единичные расширенные сосуды [49, 169]. Таким образом, метод флюоресцентной ангиографии может быть полезен при дифференциальной диагностике друз от истинного отека диска зрительного нерва. До того, как приборы для ультразвукографии получили широкое распространение, а метод ультразвуковой диагностики стал рутинным, методики псевдоаутофлюоресценции и ФАГ были очень важны. Было выявлено, что при друзах, в отличие от отека, отсутствуют такие признаки как ранний ликедж в виде мельчайших точек на поверхности диска, которые впоследствии сливаются, но может быть слабая диффузная экстравазация красителя без «горячих точек» или

пятнистой флюоресценции [59]. Также при друзах было обнаружено замедленное заполнение капилляров перипапиллярной области, что, по мнению Н. Erkkila (1973), свидетельствует в пользу эмбрионального дисгенеза центральных и задних цилиарных сосудов [73]. Однако этот метод может применяться только у взрослых пациентов, а детям проводится в редких случаях при угрозе потери центрального зрения.

Еще одним методом диагностики друз является фоторегистрация с бескрасным фильтром, которая позволяет визуализировать уменьшение количества нервных волокон у пациентов с друзами диска зрительного нерва. Во многих исследованиях показана высокая информативность этого метода, подтвержденная впоследствии гистологически [72, 85, 96, 140, 160].

После внедрения в алгоритм диагностики заболеваний глазного дна оптической когерентной томографии стало доступным выявление ранних изменений слоя нервных волокон и комплекса ганглиоцитов, а также послойной оценки центральных отделов сетчатки. Высокое разрешение современных когерентных томографов позволяет получить прижизненное изображение структур глазного дна, близкое по качеству к гистологическим срезам. Еще одно преимущество метода в сравнении с фотографированием глазного дна с бескрасным фильтром заключается в том, что он позволяет получить количественную оценку объекта исследования и обладает удовлетворительной воспроизводимостью [12, 26, 37, 78, 176]. Замечено, что слой нервных волокон при поверхностных друзах страдает сильнее, чем при глубоких, при которых часто не отмечается каких-либо изменений.

Оптическая когерентная томография в режиме исследования сосудов – это новый метод в диагностике офтальмологической патологии, позволяющий исследовать наполнение кровеносного русла сетчатки и сосудистой оболочки глаза, а также качественно оценить имеющиеся изменения. В основе метода лежит алгоритм декорреляции с разделением спектра, который позволяет определять границы сосудов сетчатки с помощью обнаружения движения эритроцитов в их просвете [10, 12, 16, 26, 28, 34].

Данные об использовании ОКТ в диагностике друз появились лишь в последние десятилетия и позволили на новом уровне представить патологические изменения зрительного нерва и сетчатки при этом заболевании [12, 16, 26, 27, 37, 40].

При поверхностных друзах, которые становятся таковыми в поздних стадиях заболевания, часто отмечаются дефекты в полях зрения и слое нервных волокон [141]. Эти дефекты часто похожи на глаукомные [35]. В случаях офтальмогипертензии, которая сочетается с наличием друз диска зрительного нерва, диагностика глаукомы может быть затруднена, так как экскавация диска зрительного нерва может быть закрыта друзами. В этих случаях оптическая когерентная томография имеет особую диагностическую ценность, так как она позволяет количественно измерить изменения в слое перипапиллярных нервных волокон [77, 125, 171]. Кроме того, ОКТ повышает диагностическую информативность при дифференциальной диагностике друз диска зрительного нерва и его отека [44, 102, 124, 192]. В то же время имеются работы, в которых показано, что имеющееся прогрессирующее уменьшение толщины слоя нервных волокон может быть обусловлено как глаукомным процессом, так и прогрессированием друз. В таких случаях рекомендовано снижение внутриглазного давления для уменьшения компрессии и сохранения зрительных функций пациента [154, 161].

На сегодняшний день не достигнуто единого мнения в оценке рефлективности друз диска зрительного нерва. Так К.М. Lee (2011, 2012, 2013, 2014, 2018), имеющий большое количество работ по исследованию друз диска зрительного нерва и К.Н. Park с соавт. (2015), по данным ОКТ описывают друзы как гиперрефлективные массы [110, 111, 113, 152]. В то же время другие исследователи описывают их как гипорефлективные массы, имеющих гиперрефлективную границу [131, 173, 180, 193, 202].

К.М. Lee в 2018 году впервые предложил ОКТ-классификацию друз в зависимости от степени их рефлективности, обусловленной различным уровнем кальцификации и разделил их на друзы 1 типа, не имеющие выраженной

высокорелективной границы, но с вариабельной, но достаточно высокой внутренней рефлективностью, и друзы 2 типа, которые, напротив, имеют высокорелективную границу и значительно сниженную внутреннюю рефлективностью [114].

Объективным методом оценки функциональной активности сетчатки и проводящих путей, применяемом у пациентов с друзами, являются электрофизиологические исследования, которые позволяют выявить патологический ответ в зависимости от степени повреждения нервных волокон и снижения центральной остроты зрения. Так, в исследовании G. Scholl (1992) паттерн-ЭРГ показала уменьшение амплитуды или отсутствие компонента N95 в 19 (79%) из 24 глаз, что отражает дисфункцию ганглиозных клеток, в то время как амплитуда P50 была снижена только в 4 (17%) из 24 глаз [174]. Изменения зрительных вызванных потенциалов, по различным данным, наблюдаются в 41-97% случаев и коррелируют с изменением перипапиллярных нервных волокон. G. Scholl описывает увеличение латентности P100 в 12 случаях из 24, P. Vieregge – в 5 случаях из 6, а S. Bishara и M. Feinsold – в одном из 14 [44, 193].

Снижение амплитуды и расщепление ранних компонентов P100 также были отмечены у пациентов с друзами диска зрительного нерва [123, 185]. В то же время другие исследователи не определили никаких изменений электрогенеза сетчатки и состояния проводящих путей у пациентов с друзами диска зрительного нерва [57, 145, 186, 197]. Таким образом, результаты электрофизиологических исследований, представленные в литературе, являются неоднозначными и даже противоречивыми.

1.5. Классификация друз диска зрительного нерва, их клинические проявления и осложнения

На сегодняшний день, согласно существующей клинической классификации А.М. Водовозова [8], друзы разделяют только по глубине залегания на поверхностные (явные), глубокие, скрытые и ампутированные.

Основным клиническим симптомом друз диска зрительного нерва, описанным в литературе, является наличие округлых белых или желтоватых включений на поверхности диска зрительного нерва или по его краю, выявляемых офтальмоскопически. Однако при глубоком расположении друзы зачастую не визуализируются, что является основной причиной гиподиагностики этого состояния, особенно у пациентов детского возраста [8, 30].

Исследование Н. Boldt, S. Byrne и С. DiBernardo (1997) показало, что с возрастом офтальмоскопическая картина дисков зрительного нерва у пациентов с друзами претерпевает значительные изменения. Так, у молодых пациентов с друзами диски проминируют в стекловидное тело, так как друзы чаще расположены глубоко, тогда как у пациентов старшего возраста чаще встречается поверхностное расположение друз [49].

Описывая изменение офтальмоскопической картины у пациентов с друзами, многие авторы отмечали улучшение их видимости с течением времени. Так, период наблюдения за пациентами в исследованиях Н. Lauber (1921), J. Chambers и F. Walsh (1951) составлял около одного года, в работах D. Hoover, R. Robb, R. Petersen (1988) и N. Miller (1989) этот период составил уже 3 года [55, 92, 111, 131]. При этом средний возраст 16 исследованных пациентов с проминирующими дисками, в которых через некоторое время наблюдения были выявлены поверхностные кальцификаты, составлял 13,6 лет (в группе наблюдения были пациенты возрастом от 7,3 до 35,5 лет). В 1982 году E. Mustonen, H. Alanko и H. Nieminen представили результаты пятнадцатилетнего наблюдения за друзами одних и тех же пациентов [137]. Данные их работы согласуются с результатами исследования L. Noel (1983), в котором глубокие друзы у четырехлетнего ребенка были подтверждены методом ультрасонографии, впоследствии проявились и стали видимыми через два года [147]. В сравнении со взрослыми пациентами поверхностные друзы у детей встречаются значительно реже [81].

При исследовании полей зрения взрослых пациентов с друзами диска зрительного нерва на периметре Гольдмана были выявлены следующие изменения: дефекты по ходу пучков нервных волокон, преимущественно в нижне-

носовом квадранте, расширение границ слепого пятна (по различным данным от 23% [153] до 60% и/или концентрическое сужение границ поля зрения [82, 121, 165, 200]. Наиболее часто у пациентов с друзами описаны дефекты поля зрения в виде периферических дугообразных скотом. Однако в начальных стадиях они выражены незначительно и не могут быть обнаружены при стандартной автоматизированной периметрии. Также считалось что расширение границ слепого пятна может быть вызвано повышенной проницаемостью сосудов и сопутствующим отеком диска зрительного нерва [163]. При этом D. Cohen (1971) было отмечено, что у части пациентов периметрическая картина могла не меняться [66].

Изменения в полях зрения могут быть обнаружены уже в детском возрасте и с возрастом могут увеличиваться и по площади, и по частоте встречаемости [141], что коррелирует с визуальным появлением друз на диске зрительного нерва с течением времени. H. Erkkila (1977) обнаружил изменения в полях зрения в 10 из 89 глаз (11%) у детей младше 15 лет с псевдоотечком диска зрительного нерва, под который чаще всего маскируются глубокие друзы [71]. D. Hoover (1988) сообщил о высокой частоте встречаемости дефектов поля зрения: в 18 из 35 глаз в группе из 21 ребенка (51%), 9 глаз с расширенным слепым пятном, 6 глаз с дугообразными или секторальными скотомами, а также 3 глаза с обоими видами дефектов. Средний возраст, в котором были выявлены указанные дефекты, составил 14 лет (в группе от 7 до 21 года) [97].

Частота дефектов поля зрения у взрослых пациентов с друзами диска зрительного нерва, по различным данным, составляет от 24 до 87%, при этом наибольшая частота встречаемости изменений поля зрения наблюдается у пациентов с поверхностными или видимыми друзами [81, 144, 186, 198]. Это же подтверждают исследования H. Kieglер (1995), проведенные с использованием анализатора полей зрения Humphrey, который показал, что у пациентов с друзами значимо повышается показатель MD при их поверхностном расположении по сравнению с глубоким [106].

Атрофия волокон зрительного нерва, связанная с дегенеративными процессами при друзах, в том числе при поражении сетчатки, была исследована гистологически множеством авторов [66, 81, 90, 98, 105].

Были предложены следующие механизмы появления дефектов в полях зрения при друзах диска зрительного нерва: нарушение аксонального транспорта, обусловленное узким склеральным каналом, что приводит к гибели нервных волокон, механическая компрессия преламинарных нервных волокон друзами и ишемия зрительного нерва [47, 115, 121, 184, 194]. Было обнаружено, что нет корреляции между видимым положением друзы и дефектом в поле зрения, что может быть объяснено компрессией аксонов друзами, расположенными глубже, непосредственно на решетчатой пластинке [133, 154].

Большинство пациентов с друзами диска зрительного нерва не знают о том, что у них имеется ухудшение периметрической картины, так как прогрессирование носит медленный характер, что подтверждается многочисленными исследованиями [17, 18, 61, 81, 155, 163, 185, 203]. Так, E. Mustonen (1982) исследовала 307 взрослых пациентов с поверхностными и глубокими друзами диска зрительного нерва [137]. Несмотря на то, что дефекты поля зрения им были выявлены в 224 случаях (73,4%), при этом только 7 пациентов жаловались на нарушение зрения. D. Hoover в 1988 году исследовал группу из 40 детей с друзами, из которых только у одной девочки были выявлены значительные нарушения поля зрения [97].

В условиях односторонней или асимметричной депрессии поля зрения при друзах диска зрительного нерва часто появляется афферентный зрачковый дефект, который демонстрируется положительным феноменом Пульфриха при исследовании бинокулярного зрения на линзовом стереоскопе [45, 49, 81, 134, 195]. Прогрессирование дефектов в поле зрения было подтверждено исследованиями пациентов в динамике, которые проводили E. Mustonen (1983), выявившая прогрессирование в 16% случаев, и G. Pietruschka (1973), который выявил схожие изменения уже в 22% случаев [143, 155]. R. Lansche (1957) наблюдал ряд пациентов с прогрессирующими дефектами поля зрения и выявил,

что минимальный период времени, при котором отмечаются достоверные изменения, составляет 2,5 года, но в некоторых случаях этот интервал может составлять 9 лет и более [115].

Существенные изменения поля зрения, а также снижение остроты центрального зрения чаще всего возникают из-за сосудистых осложнений, таких как, например, передняя ишемическая нейрооптикопатия, но А. Fantì с соавт. (1990) и другие исследователи показали, что эти изменения так же могут быть вызваны одними лишь друзами без признаков предшествующей сосудистой недостаточности [76, 134, 137, 170].

Считается что снижение остроты зрения при друзах происходит редко. Так, S. Lorentzen (1960) исследовал 70 пациентов с друзами, из которых у 56 центральное зрение было не изменено. У остальных 14 пациентов было его незначительное снижение, а в одном глазу центральное зрение было снижено до 0,3 и было обусловлено друзами диска зрительного нерва [121]. E. Mustonen, проводя схожие исследования в 1983 г., выявила, что нормальная острота зрения сохранялась в 250 из 307 глаз у пациентов с друзами диска зрительного нерва. Из остальных 57 случаев только в двух глазах снижение остроты зрения было обусловлено друзами [143]. G. Scholl (1992) обнаружил, что у 8 из 29 исследованных им глаз острота зрения была снижена до 0,8 (28%) [174]. Авторы объясняли это тем, что в исследование были включены пациенты с различной соматической патологией, в том числе ряд пациентов с серьезными патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Тем не менее ни у одного из пациентов острота зрения не опускалась ниже 0,4. Эти исследования показали, что друзы диска зрительного нерва могут приводить к умеренному снижению остроты зрения.

Выраженное снижение остроты зрения встречается редко, и, как правило, в этих случаях при наблюдении в динамике потере остроты зрения предшествуют выраженные изменения периметрической картины [35, 97, 170, 204].

Кроме того, ряд авторов наблюдал транзиторный амавроз или постоянную монокулярную слепоту [43, 71, 107, 121, 155] у пациентов с друзами диска

зрительного нерва без признаков сосудистых осложнений. Тем не менее важно иметь в виду, что выраженные изменения в полях зрения могут быть вызваны компрессией зрительного нерва объемным очагом в полости орбиты или связаны с наличием опухоли головного мозга [46, 164].

Некоторые авторы, проводившие исследование друз диска зрительного нерва у взрослых пациентов, выявили, что, кроме перечисленных выше, могут быть и иные осложнения. Так, J. Brodrick (1973), M. Sanders (1970), G. Lodato (1986) и другие авторы показали, что при увеличении размера друз происходит повреждение капилляров на диске зрительного нерва, что сопровождается появлением геморрагий, в том числе массивных, как на самом диске, так и в проекции перипапиллярной сетчатки [54, 85, 120, 170, 188]. К. Rubinstein (1982) обнаружил у пациентов с друзами такие осложнения как субретинальная неоваскуляризация и повреждение пигментного эпителия, которые, как он считает, ассоциированы именно с друзами диска зрительного нерва. Все описанные им изменения он объединил в синдром «ретинопатия оптических друз» [161]. R. Newsom с соавт. (1995) описали случай окклюзии центральной артерии сетчатки, возникшей у пациента с глубокими двусторонними друзами [147]. Все описанные выше исследования проводились у взрослых пациентов. В 2012 году А. Nanji был описан случай неартериитной формы передней ишемической ретинопатии, связанной с друзами и у ребенка [144].

Таким образом, обзор литературы, отражающий историю изучения и современные представления о друзах диска зрительного нерва, их этиологии и патогенезе и методах диагностики, показал, что имеющиеся на сегодняшний день сведения носят разрозненный, несистематизированный характер, отсутствуют четкие данные о факторах, определяющих изменение зрительных функций у пациентов с друзами, в том числе детского возраста. Все это и определило актуальность данной диссертационной работы.

Глава 2. Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования

Исследования в рамках представленной работы проводились на базе Иркутского филиала НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» в период с 2012 по 2018 гг.

Исследование включало в себя 3 основных этапа:

1 этап. Скрининговое обследование.

С целью выявления пациентов с друзами диска зрительного нерва 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, мальчики : девочки = 1:1,2, средний возраст $8,2 \pm 1,21$ года; старшего школьного возраста – 889, мальчики : девочки = 1:2,1, средний возраст $15,8 \pm 0,9$ года.

Скрининговое обследование включало визометрию и b-сканирование глазного яблока.

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;
- 2 – пациенты старшего школьного возраста с друзами.

Критериями включения в группы исследования было:

– согласие родителей или опекунов пациентов на участие детей в исследовании;

- наличие друз диска зрительного нерва и неизмененное периневральное пространство по данным ультразвукового исследования;
- скорригированная острота зрения не менее 0,7;
- отклонение рефракции от +3,0 до -3,0 дптр;
- отсутствие иной офтальмопатологии (кроме аномалий рефракции);
- отсутствие эпилепсии, судорожного синдрома, психических отклонений, препятствующих проведению комплекса исследований;
- отсутствие острых или хронических заболеваний, а также тяжелой соматической патологии;
- в случае двустороннего патологического процесса в исследования включали глаз с более выраженными изменениями диска зрительного нерва.

Критерии исключения:

- расширенное периневральное пространство по данным ультразвукового исследования независимо от наличия друз диска зрительного нерва;
- наличие хронических заболеваний, эпилепсии и прочих общесоматических заболеваний.

На основании вышеперечисленных критериев включения и исключения были сформированы четыре группы обследуемых, две клинические группы и две группы контроля. В первую клиническую группу включены 30 детей (30 глаз) младшего школьного возраста (средний возраст $9,4 \pm 1,65$ года, мальчики : девочки = 1:1,1), во вторую – 60 детей (60 глаз) старшего школьного возраста с друзами диска зрительного нерва (средний возраст $14,5 \pm 1,21$ года, мальчики : девочки = 1:1,4). Группы контроля соответствовали клиническим по возрасту и полу и имели в составе: третья группа – 22 ребенка (22 глаза) младшего школьного возраста, средний возраст $9,6 \pm 1,32$ года, мальчики : девочки = 1:1, четвертая группа – 24 ребенка (24 глаза) старшего школьного возраста, средний возраст $14,6 \pm 1,15$ года, мальчики : девочки = 1:1,4.

Критерии включения/исключения в группы контроля соответствовали критериям формирования клинических групп.

Сравнение пациентов с друзами с лицами из групп контроля проводилось по следующей схеме (Рисунок 1).

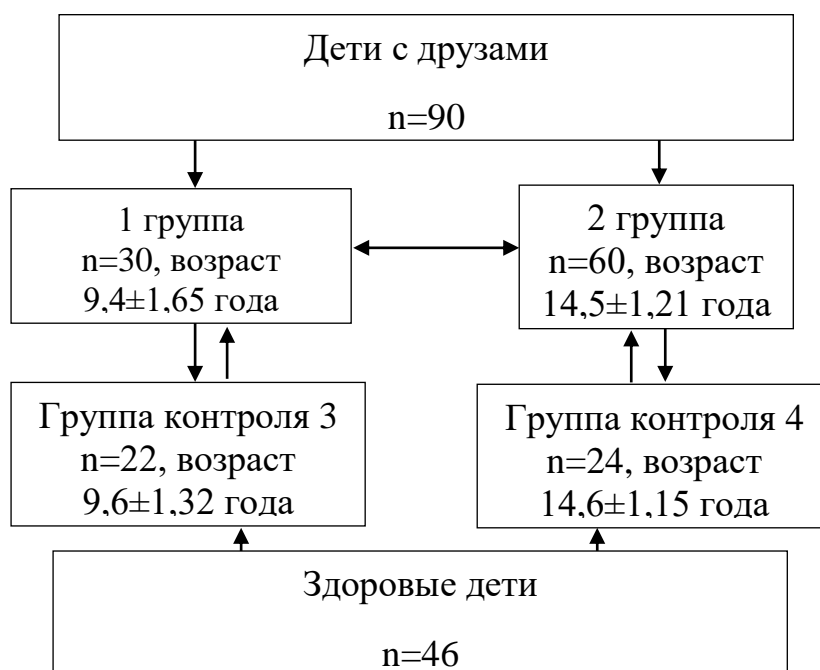


Рисунок 1 – Схема проведения сравнительного анализа изменений зрительной системы у детей с друзами зрительного нерва

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 в зависимости от положения друз относительно ретинальных сосудов.

В пятую группу были включены 58 пациентов (58 глаз) с периферическим положением друз, из них 20 пациентов младшей и 38 – старшей возрастной группы. Средний возраст пациентов данной группы составил $12,4 \pm 2,1$ года, мальчики : девочки = 1:1,2.

Шестая группа представлена 32 пациентами (32 глаза) с центральным положением друз, из них 10 – младшего школьного возраста и 22 – старшего. Средний возраст $13,5 \pm 1,7$ года, мальчики : девочки = 1:1,3.

В группу контроля были включены дети третьей и четвертой контрольных групп, что составило 46 человек (46 глаз) средним возрастом $12 \pm 2,1$ года, мальчики : девочки = 1:1,4. Сравнение пациентов с друзами с лицами из групп контроля проводилось по следующей схеме (Рисунок 2).

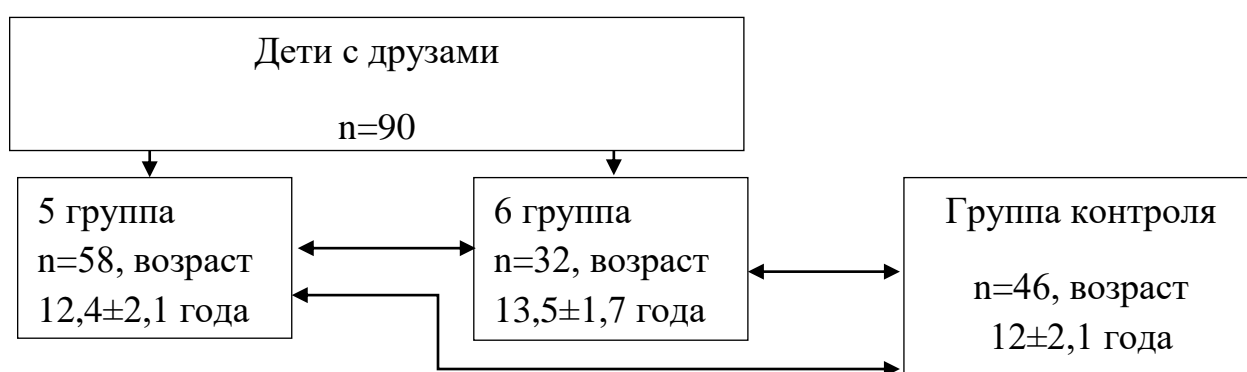


Рисунок 2 – Схема проведения сравнительного анализа изменений зрительной системы у пациентов с центральным и периферическим положением друз зрительного нерва

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). Согласие на диагностическое обследование получено от родителей обследуемых детей или их опекунов.

2.2. Методы исследования

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

2.2.1. Стандартные офтальмологические методы исследования

Визометрия проводилась монокулярно вдаль без коррекции и с максимальной коррекцией с использованием сменяющихся опто типов на фороптере АСР-6 Торсон (Япония) со встроенной системой смены корригирующих линз.

Рефрактометрия, определяющая степень аметропии, и кератометрия, определяющая кривизну роговицы, выполнялись с помощью автокераторефрактометра KR-3500 фирмы Торсон (Япония).

Биометрия проводилась в режиме А-сканирования для измерения передне-задней оси, глубины передней камеры, толщины хрусталика. Исследование выполнялось с использованием оптического биометра Haag-Streit LenStar (Швейцария).

Биомикроскопия переднего отрезка глаза, позволяющая оценить состояние роговицы, радужки, хрусталика и передних отделов стекловидного тела, осуществлялась с помощью фотоцелевой лампы Haag-Streit VX-900 (Швейцария).

Офтальмоскопия, позволяющая оценить состояние сетчатки и зрительного нерва, проводилась с помощью щелевой лампы Haag-Streit VX-900 (Швейцария) и набором линз для офтальмоскопии фирмы VOLK (США).

2.2.2. Дополнительные методы диагностики

Ультразвуковое b-сканирование проводилось транскилиарно на специализированном офтальмологическом ультразвуковом приборе Tomey UD6000 (Япония) с использованием кольцевого датчика с частотой 10 МГц.

Известно, что при стандартном исследовании сканирующий луч проходит через большое число границ раздела акустических сред:

1. Веки – передняя поверхность роговицы.
2. Задняя поверхность роговицы – влага передней камеры.
3. Влага передней камеры – передняя капсула хрусталика.
4. Передняя капсула хрусталика – вещество хрусталика.
5. Вещество хрусталика – задняя капсула хрусталика.
6. Задняя капсула хрусталика – стекловидное тело.

При этом часто наблюдается появление множества артефактов, которые снижают информативность, а значит, и эффективность данного метода исследования. Поэтому в работе использовался метод ультразвукового сканирования глаза [179], который лишен вышеперечисленных недостатков.

Важным условием данной методики являлась установка датчика в проекции плоской части цилиарного тела, что значительно сокращает число границ раздела акустических сред и позволяет избежать явлений дифракции и интерференции ультразвуковой волны (Рисунок 3).

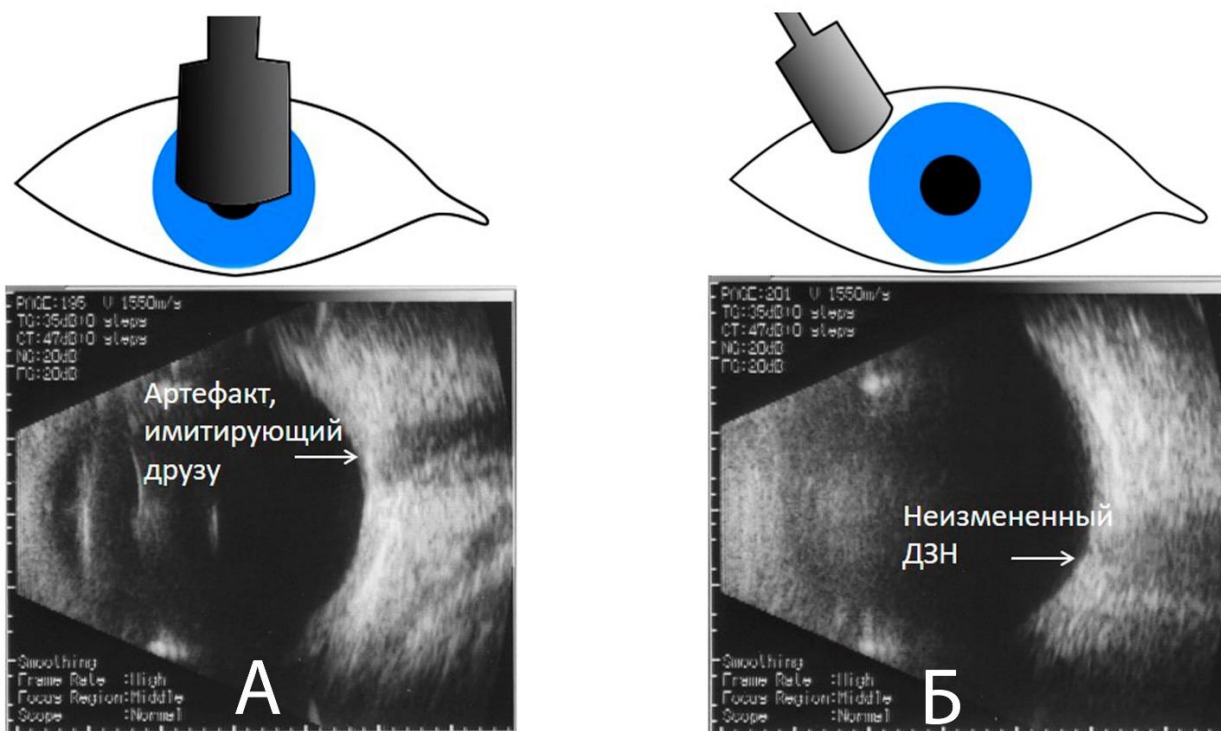


Рисунок 3 – Трансцилиарная эхобиометрия. А: установка датчика транспальпeбрально в проекции роговой оболочки: прохождение сканирующего луча через роговицу и хрусталик сопровождается локальным усилением рисунка и формированием артефакта, имитирующего друзу; Б: установка датчика транспальпeбрально в проекции плоской части цилиарного тела. Снимок Б лишен артефактов

При проведении ультразвукового в-сканирования проводилась дифференциальная диагностика проминенции диска зрительного нерва при друзах и застойном диске.

Учитывались следующие признаки:

1. Диаметр зрительного нерва, который измерялся в 5 мм от места выхода зрительного нерва из глазного яблока.
2. Наличие или отсутствие периневрального пространства и степень его расширения.
3. Толщина сосудистой оболочки в перипапиллярной области.

Кроме того, при проведении в-сканирования определяли размеры друз с помощью разработанной шкалы (приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018127495 от 27.07.2018).

Фоторегистрация глазного дна проводилась на фундус-камере Topcon TRC 50DX (Япония) с модулем захвата – цифровой фотокамерой Nikon D300s.

Настройки фундус-камеры были одинаковы для каждого пациента: включенный режим для регистрации на узком зрачке, яркость вспышки 18 Вт/с, что является следующим значением после минимального (12 Вт/с) значения. Это позволяло добиться выраженного уменьшения раздражающего воздействия вспышки на сетчатку и уменьшению явлений фотопсии, а также увеличения лояльности исследуемых детей к дальнейшим манипуляциям. Чувствительность матрицы фотоаппарата была установлена на значение 200 ISO (International Standards Organization), что в отличие от стандартных заводских настроек в 800 ISO с учетом вышеперечисленных особенностей съемки позволяет получить высокое качество цифрового изображения глазного дна без потери детализации, неизбежной при увеличении уровня цифрового шума, нарастающего при повышении значения ISO более 400. Значение экспозиции составляет 1/60 с и, в отличие от стандартного в 1/40, позволяет свести к минимуму артефакты движения.

Оптическая когерентная томография (Optical Coherence Tomography) проводилась всем исследуемым лицам на спектральном томографе Optovue XR Avanti (США).

Для получения снимков глазного дна пациент усаживался за прибор максимально удобно, чтобы при сканировании движения и микродвижения, направленные на стабилизацию тела в пространстве, были сведены к минимуму. Настройка подвижной части лицевых упоров подбиралась индивидуально в каждом случае. При необходимости (в случае невысокого роста ребенка) с помощью родителей проводилась дополнительная фиксация.

Сканирование включало в себя следующие стандартные протоколы:

1. Исследование в режиме Cross-Line. Позволяет получить скан высокого разрешения центральной области сетчатки и зрительного нерва.

2. Retina Map позволяет измерить объем ретинальной ткани в зоне 5x5 мм. В настоящей работе этот режим был использован для определения объема диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки (приоритетная справка по заявке на изобретение №2017128488).

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 6х6 мм.

5. Angio Disc 4,5 mm – исследование относительной плотности ретинальных капилляров в перипапиллярной зоне размером 4,5х4,5 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. [131]. Для этого метки выставлялись по наиболее рефлексивным крайним точкам среза сосуда, соответствующим его стенкам на участках, имеющих непосредственный контакт с друзой, и на участках перед друзой в проксимальном направлении в случае измерения калибра вен и в дистальном направлении – артерий.

7. Для определения глубины залегания друз была разработана электронная шкала (приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018127495 от 27.07.2018), позволяющая при помощи графического редактора разделить перипапиллярную сетчатку на три равные части – поверхностную, среднюю и глубокую, и при положении друз в верхней трети они определяются соответственно как поверхностные, в средней трети как залегающие в средних слоях, а в нижней – как глубокие.

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 световой 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. Исследования выполнялись на приборе Roland Consult (Германия) с использованием одноразовых петлевых электродов.

ЭРГ проводилась с целью объективной оценки функционального состояния структур сетчатки и представляла собой графическое выражение фоторецепторной и нейрональной активности, возникающей на световую стимуляцию в области клеточных мембран, меняющих свою полярность и служащих источником тока. В генерации ЭРГ принимают участие все нейроны сетчатки: фоторецепторы, пигментный эпителий, клетки биполярные, Мюллера, горизонтальные, амакриновые, интерплексиформные и ганглиозные. Каждый из компонентов ЭРГ генерируется различными структурами сетчатки, что позволяет с высокой степенью достоверности судить о локализации патологического процесса.

Для стандартизации результатов был использован регламент регистрации ЭРГ, предложенный Международным обществом клинической электрофизиологии зрения (ISCEV).

При регистрации показателей исследовали амплитуду волн и их латентность. Амплитуда свидетельствовала, прежде всего, об общей сохранности фоторецепторов, латентность (в первую очередь латентность волны b) зависела от времени реполяризации мембран и характеризовала состояние К-Na насоса.

Осцилляторные потенциалы (ОП) согласно общепринятым стандартам (ISCEV, 2004) выделяли при темновой или световой адаптации при расширенном зрачке, используя стандартный белый стимул (1,5–3,0 фотопические кд•с/м²), предъявляемый с интервалом через каждые 15 с при темновой и 1,5 с – при световой адаптации с настроенным фильтром пропускания частот на диапазон от 75–100 до 300 Гц и выше. При этом в анализе использовалась только вторая и последующие волновые последовательности в связи с возможным влиянием артефактов и частым искажением первого сигнала.

Для оценки наличия и глубины ретинальной ишемии использовались значения b-волны максимальной ЭРГ, показания поздних осцилляторных потенциалов и нейроглиального индекса.

Зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) отражали функциональное состояние зрительного нерва и электрическую активность макулярной области и служили индикатором поражения зрительного нерва и тракта и показателем процессов демиелинизации.

Исследования выполнялись на приборе Roland Consult (Германия). Активный электрод помещали на 1,5-2 см выше затылочного бугра по средней линии над областью проекции зрительной зоны (поле 17 по Бродману). Индифферентный электрод помещали на мочке уха, заземляющий электрод – на фронтальной части скальпа. ЗВП регистрировались на вспышку (вспышки белого цвета частотой 2 Гц) и шахматный паттерн, измерения проводились в комплексе волн p100.

2.3. Статистический анализ

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, 3, 6, 10, 13, 14, 18].

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 уже 0,016 [19, 30]. Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона.

3. Анализ классификаций с применением ROC-кривых для выявления наиболее специфичного признака, характеризующего изменение основного показателя MD [36]. График ROC позволяет оценить качество бинарной классификации, отображает соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных как несущих признак, и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных как несущих признак при варьировании порога решающего правила. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC (англ. *area under curve* – площадь под кривой) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор, при этом значения от 0,5 до 0,7 демонстрируют непригодность выбранного метода классификации либо низкое качество полученной модели.

4. Многофакторный регрессионный анализ (установления причинной связи) использовался для определения значений ряда зависимых переменных по известным значениям других независимых переменных [5, 6, 20].

Уравнение множественной регрессии имеет следующий общий вид:

$$Y = a_0 + a_1 x_1 + \dots + a_n x_n + \sum_n,$$

где Y – зависимая величина; x_1, x_n – независимые величины; a_1, a_n – коэффициенты при независимых величинах; \sum_n – радиально распределенная величина, описывающая сумму неучтенных факторов.

Статистической оценкой, отражающей характер вхождения зависимых величин в уравнение, служит коэффициент множественной детерминации R^2 , описывающий степень согласованных изменений зависимой величины уравнения регрессии независимыми величинами.

Глава 3. Характеристика изменений зрительной системы у детей с друзами диска зрительного нерва

Для решения первых трех задач исследования было необходимо разработать электронную шкалу оценки размеров друз диска зрительного нерва помощью эхобиометрии, провести скрининговое исследование школьников двух возрастных групп с помощью ультрасонографии, оценить изменения данных, полученных у пациентов с друзами при оптической когерентной томографии, а также функциональных изменений зрительной системы и с помощью ROC-анализа выявить наиболее значимые критерии, определяющие снижение разрешающей способности глаза.

3.1. Распространенность друз зрительного нерва по результатам скринингового исследования детей младшего и старшего школьного возраста

В связи с большой вариабельностью имеющихся данных о распространенности друз диска зрительного нерва и отсутствием информации о частоте их встречаемости в разных возрастных периодах 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. 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 (1502 глаза), мальчики : девочки = 1:1,2, средний возраст $8,2 \pm 1,21$ года; старшего школьного возраста – 889 (1778 глаз), мальчики : девочки = 1:2,1, средний возраст $15,8 \pm 0,9$ года. Скрининг проводился по данным визометрии и b-сканирования по предложенной модификации с установкой датчика в проекции плоской части цилиарного тела (гл. 2).

Друзы диагностировались на основании следующих клинических признаков:

1. Проминенция диска зрительного нерва в стекловидное тело по данным В-сканирования.
2. Наличие включений (друз) в головку зрительного нерва.
3. Отсутствие признаков застойного диска зрительного нерва (расширение периневрального пространства, сопровождающееся утолщением сосудистой оболочки в перипапиллярной области).

На основании данных критериев друзы диска зрительного нерва были верифицированы у 117 человек (7,14% от числа обследованных детей). Среди детей младшего школьного возраста друзы выявлены у 50 человек (6,65%), средний возраст $9,4 \pm 1,68$ года, соотношение мальчики : девочки = 1:1,1. У 67 человек друзы выявлены среди детей старшего школьного возраста (7,53%), средний возраст $14,5 \pm 1,12$ года, соотношение мальчики : девочки 1:1,4 (Таблица 1). Во всех выявленных 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.

Таблица 1.

Частота встречаемости друз диска зрительного нерва, %

Показатель	Дети младшего школьного возраста (7-10 лет) n=751	Дети старшего школьного возраста (14-17 лет) n=889
Частота встречаемости друз, чел	50	67
Частота встречаемости друз, %	6,65	7,53

В двух случаях с использованием таких дифференциально-диагностических критериев как расширение периневрального пространства и показателя «толщина хориоидеи» при проминенции диска зрительного нерва установлен предварительный диагноз – застойный диск.

У пациентов с подозрением на застойный диск диаметр зрительного нерва составил $4,80 \pm 0,42$ мм, что практически в 1,6 раза превышало данный показатель у остальных исследуемых $3,01 \pm 0,17$ ($p=0,0019$). Кроме того, у этих пациентов наблюдалось появление анэхогенной зоны вокруг паренхимы зрительного нерва в виде полумесяца или круга – «симптом пончика» [4].

Также у этих пациентов выявлено значимое увеличение толщины сосудистой оболочки перипапиллярной области на 57% ($p=0,011$) по сравнению с остальными исследуемыми (Таблица 2), что может быть обусловлено нарушениями венозного оттока и аксоплазматического тока, которые как правило возникают на фоне повышения внутричерепного давления и компрессии волокон зрительного нерва ретробульбарно в субарахноидальном пространстве [18, 185].

Таблица 2. Критерии дифференциации друз и застойного диска зрительного нерва

Показатель	Норма n=46	Друзы n=117	Застойный диск n=2	Манна- Уитни, p
	медиана IQR	медиана IQR	медиана IQR	
Диаметр зрительного нерва, мм	3,07 2,97-3,12	3,05 2,95-3,14	4,7	2-3 p=0,0001
Толщина хориоидеи, мм	0,35 0,33-0,37	0,36 0,34-0,38	0,59	2-3 p=0,0001
Наличие плотных включений в проекции головки ДЗН	нет	да	нет	
Расширение периневрального пространства	нет	нет	да	

Впоследствии диагноз застойный диск у этих двух пациентов был подтвержден неврологами на основании верифицированной внутричерепной гипертензии.

Дальнейшее углубленное комплексное обследование проводилось 30 детям младшего школьного возраста (группа 1) и 60 детям старшего школьного возраста (группа 2) с друзами диска зрительного нерва, а также 22 детям младшего

школьного возраста (группа 3) и 24 детям старшего школьного возраста (группа 4), составивших группы контроля, родители или опекуны которых подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании (см. гл. 2).

3.2. Характеристика друз и структурных изменений диска зрительного нерва по данным ультразвуковой диагностики и оптической когерентной томографии

На этапе скрининговой ультразвуковой диагностики друз диска зрительного нерва было установлено что частота их встречаемости у подростков выше, чем у детей младшего школьного возраста. Однако вопрос об изменении плотности и размера друз, структуры ретинальной ткани и зрительных функций в зависимости от возраста оставался открытым, что и определило необходимость следующего этапа исследования.

3.2.1. Характеристика друз зрительного нерва у детей по данным b-сканирования

Целью данного этапа работы было определить плотность и размер друз зрительного нерва с помощью b-сканирования у детей разных возрастных групп.

Определение плотности друз проводилось с использованием условной шкалы Тахчиди Х.П., Егоровой Э.В., Узунян Д.Г., 2007, в соответствии с которой плотность склеры принимается за 100%, так как она обладает максимальной эхогенностью среди всех анатомических образований глазного яблока.

На основе этой шкалы была разработана балльная система оценки друз, основанная на степени их эхогенности (Рисунок 4), согласно которой они были распределены на друзы низкой эхогенности – 1 балл (10-33% плотности склеры), средней эхогенности – 2 балла (34-66% плотности склеры) и высокой эхогенности – 3 балла (67-100% плотности склеры).

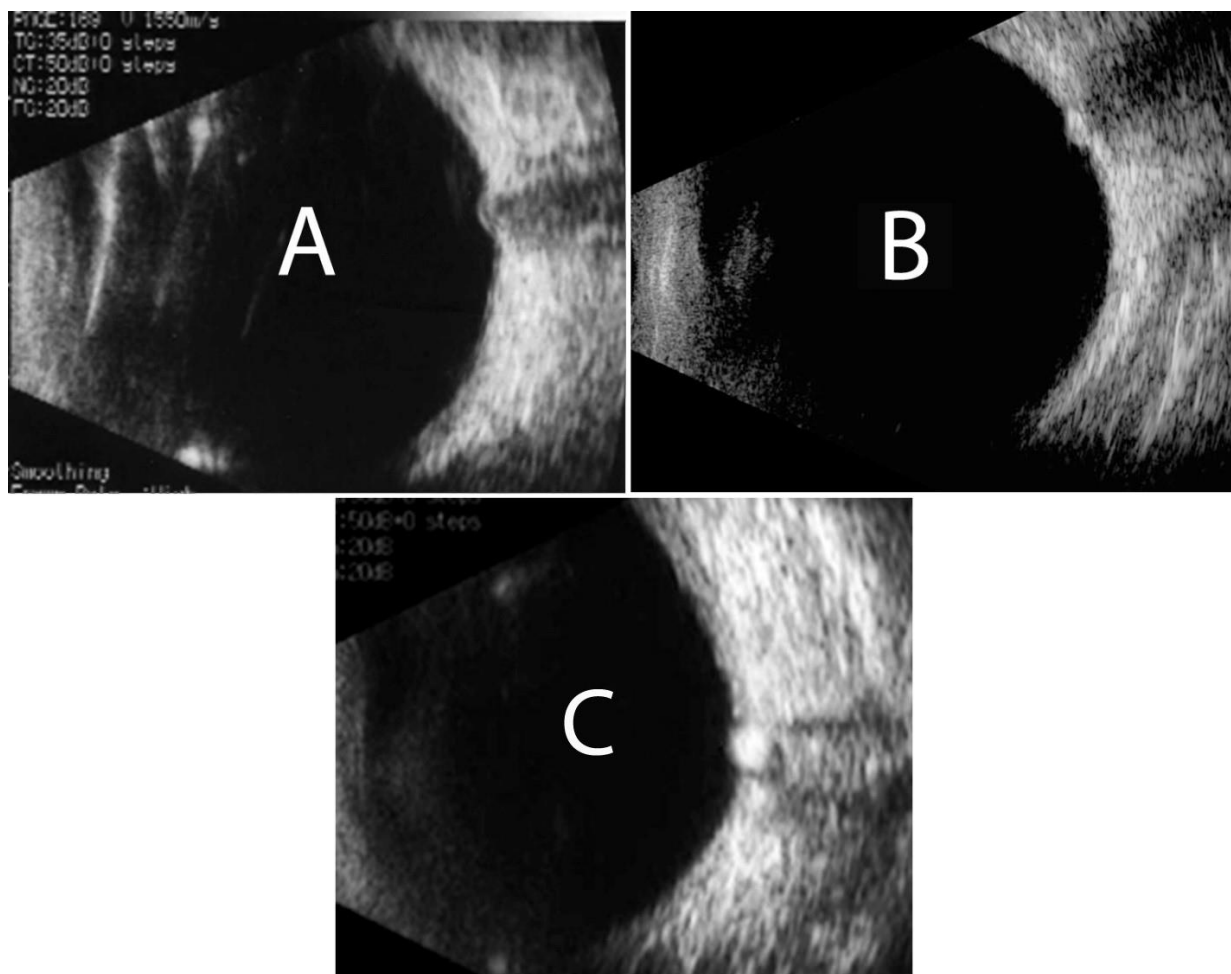


Рисунок 4 – А: друзы низкой эхогенности (~12% плотности склеры), не имеет четких границ, видна элевация ДЗН над уровнем сетчатки; В: друзы средней эхогенности (~45% плотности склеры). В проекции элевации ДЗН определяется слабое уплотнение с четкими границами; С: в проекции элевации ДЗН четко ограниченное включение эхогенностью до 100% плотности склеры.

Выявлено, что у детей и подростков распределение друз по степени их плотности имело некоторые отличия. Друзы низкой эхогенности выявлены у 22 детей младшего школьного возраста, что составило 73,33%, и у 38 детей старшего школьного возраста, что составило 63,33%; друзы средней эхогенности были выявлены у 8 детей и у 21 подростка (26,67 и 35% соответственно); в одном случае у подростка 13 лет друзы имели высокую степень эхогенности. В среднем

степень экзогенности друз у детей младшего школьного возраста составила $1,27 \pm 0,45$ баллов, в группе старшего возраста – $1,4 \pm 0,6$ ($p=0,021$).

То есть у детей старшего школьного возраста экзогенность друз была несколько выше, чем у детей младшего школьного возраста (Рисунок 5).

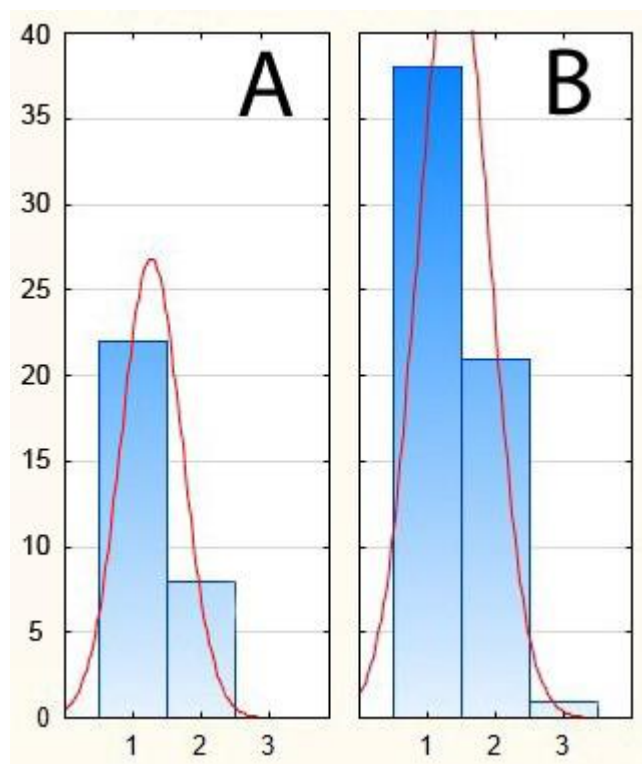


Рисунок 5 – Распределение пациентов по степени экзогенности друз. А: дети младшего школьного возраста; В: дети старшего школьного возраста. Ось ординат – количество случаев; абсцисс – группы по плотности друз: 1– низкой экзогенности; 2 – средней экзогенности, 3 – высокой экзогенности

3.2.2. Разработка электронной шкалы определения размеров друз диска зрительного нерва на основе ультрасонографии

В связи с тем, что при проведении ультразвукового сканирования на стандартном офтальмологическом оборудовании нет возможности точно рассчитать количество друз и их размер, была разработана электронная шкала

(приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018127495 от 27.07.2018) в виде линейки, позволяющая измерить размер друзы относительно диска зрительного нерва.

Преимуществом данного метода является возможность определения размера друз на установке для ультразвуковой диагностики любого экспертного класса, которыми оснащены все офтальмологические отделения.

Измерение относительного размера друз диска зрительного нерва с помощью предлагаемого устройства является достаточно наглядным и быстрым, так как шкала может быть как напечатана на прозрачной пленке в произвольном размере, а исследование и расчет вышеперечисленных параметров может быть воспроизведен с помощью базовых установок для ультразвуковой офтальмологической диагностики, так и использоваться в электронном виде при анализе изображений при помощи персонального компьютера, оснащенного графическим редактором с поддержкой слоев.

Для этого сканограммы головок зрительного нерва приводятся к одному размеру с сохранением пропорций с помощью графического редактора. И с помощью этой шкалы оценивается, сколько сегментов занимает друза (или их скопление).

Измерение осуществляется следующим образом: в графическом редакторе с поддержкой слоев (Adobe Photoshop CC 2017) шкала накладывается в виде слоя с прозрачностью 70%. Данная прозрачность слоя позволяет наиболее точно сопоставить края склерального кольца с краями шкалы (Рисунок 6).

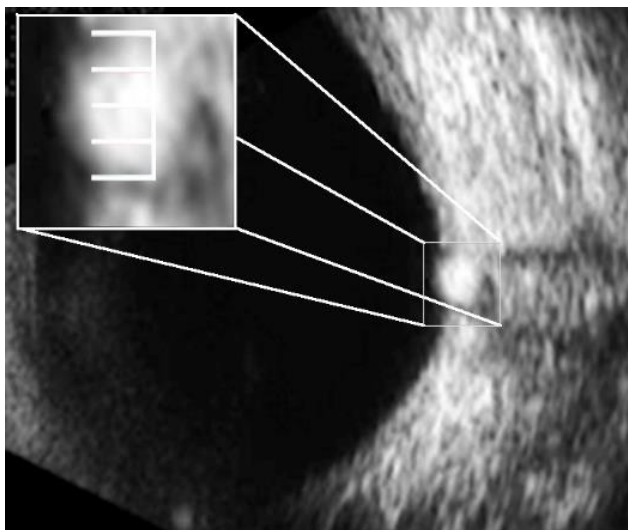


Рисунок 6 – Применение условной шкалы. Изображение увеличено, и в графическом редакторе выполнено наложение шкалы на диск зрительного нерва

Затем визуально анализируется заполненность шкалы гиперэхогенными включениями, распознанными как друзы. И при наличии друзы или скопления друз в одном секторе друзы будут обозначены как маленькие, при заполнении двух секторов – средние, трех – большие, всех четырех – гигантские (Рисунок 7).

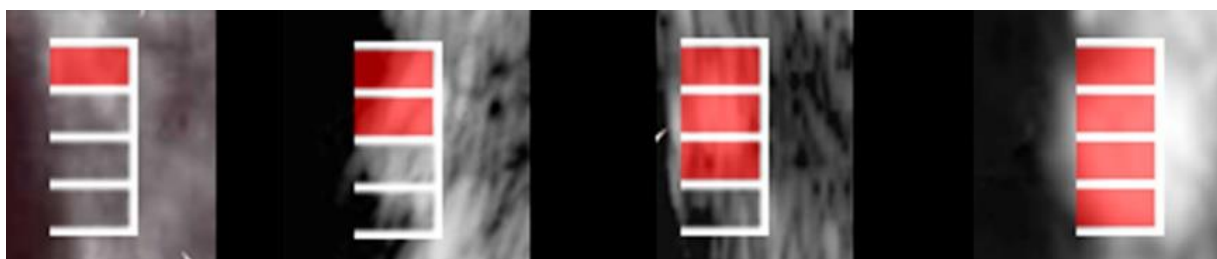


Рисунок 7 – Заполненность шкалы (для наглядности обозначена красным цветом) в зависимости от размера друз. Последовательно слева направо показаны маленькая, средняя, большая и гигантская друзы

У пациентов обеих возрастных групп преобладали друзы среднего размера (Рисунок 8), соответствующие двум сегментам шкалы, частота встречаемости которых составляла 50 и 52,24% в первой и второй возрастной группах соответственно (Рисунок 9). Затем по убывающей встречались малые друзы, не превышающие одного сегмента – 30 и 23,88%, и большие, занимающие до 3

сегментов шкалы – 20 и 22,38% в первой и второй группах соответственно. В одном случае (1,5%) у ребенка 13 лет были выявлены гигантские друзы, которые соответствовали всем 4 сегментам шкалы.

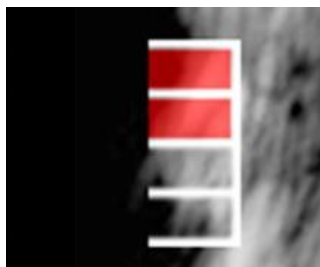


Рисунок 8 – Схематичное выделение ДЗН и наложение в графическом редакторе сегментной шкалы с определением относительного размера друз по отношению к диску зрительного нерва у пациента К., 11 лет. В данном случае представлены друзы среднего размера

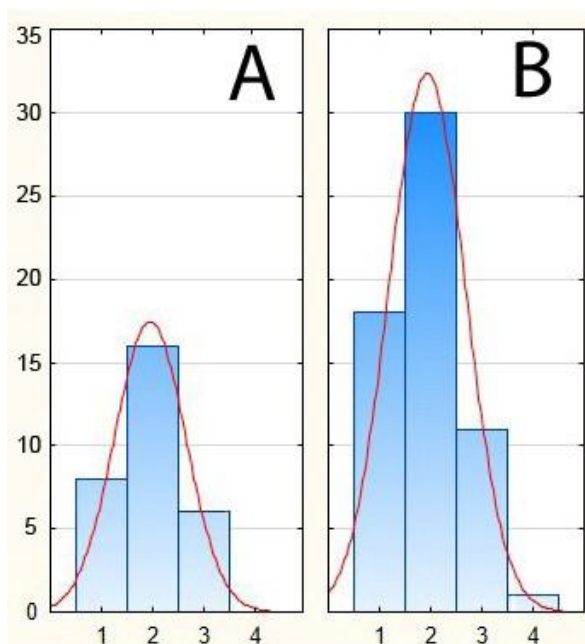


Рисунок 9 – Распределение пациентов в зависимости от размера друз. А: у детей младшего школьного возраста; В: у детей старшего школьного возраста. Ось ординат: количество случаев; абсцисс – группы по размеру друз: 1 – малые друзы, 2 – средние друзы, 3 – большие друзы, 4 – гигантские друзы

Таким образом, предложенная разработанная шкала и модификация ультразвукового сканирования через плоскую часть цилиарного тела за счет снижения количества артефактов и исключения признаков внутричерепной

гипертензии, позволила диагностировать друзы диска зрительного нерва у 7,14% исследуемых: в 6,65% случаев у детей младшего школьного возраста, в 7,53% – у подростков.

Выявлено умеренное увеличение степени экзогенности друз в зависимости от возраста, что может быть связано с их постепенной кальцификацией.

С помощью разработанной шкалы установлено, что у детей обеих возрастных групп распределение друз по размеру было сопоставимо: в каждом втором случае наблюдались друзы среднего размера, малые и большие – у каждого четвертого пациента.

3.2.3. ОКТ-оценка друз диска зрительного нерва у детей

С целью определения положения друз в преламинарной части головки зрительного нерва и их влияния на ретинальные сосуды и ганглиозные клетки сетчатки на следующем этапе проводилось:

1. ОКТ диска зрительного нерва сканами высокого разрешения с определением глубины залегания друз.
2. ОКТ диска зрительного нерва с исследованием фронтальных сканов EnFace на уровне залегания друз с прицельным исследованием их положения относительно ретинальных сосудов.
3. ОКТ диска зрительного нерва радиальными линиями с оценкой калибра сосудов, проходящих над или рядом с друзой.
4. Исследование комплекса ганглиозных клеток сетчатки и толщины слоя нервных волокон.

Анализ сканов ОКТ показал, что у всех пациентов младшего школьного возраста и в подавляющем большинстве случаев (96,7%) 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 (рисунок 10). 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 (рисунок 11).

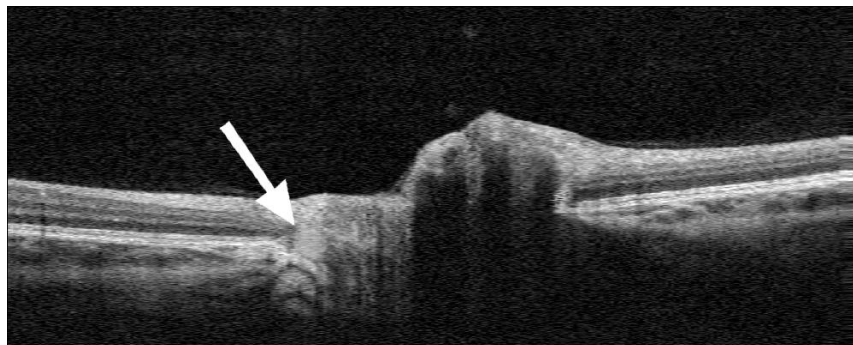


Рисунок 10 – друза, представленная на данном рисунке, имеет слаборефлективную границу, но обладает умеренно выраженной внутренней рефлективностью. Друзы с таким строением относятся к друзам первого типа по К.М. Lee.

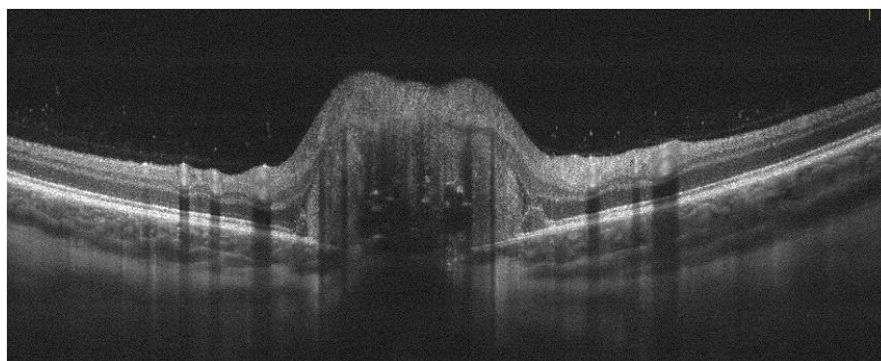


Рисунок 11 – в толще ткани преламинарной части зрительного нерва определяются включения с выраженными гиперрефлективными границами и резко сниженной внутренней рефлективностью. Данная разновидность друз относится к друзам второго типа по К.М. Lee.

3.2.4. Разработка электронной ОКТ-шкалы определения глубины залегания друз

С целью определения глубины залегания друз была разработана электронная шкала, которая может быть использована в сочетании с оптическим

когерентным томографом любого экспертного уровня, которыми оснащены согласно стандартам все офтальмологические клиники второго и третьего уровня.

Способ измерения глубины осуществляется следующим образом: наилучшее изображение ОКТ диска зрительного нерва с друзой увеличивается до размера шкалы с сохранением пропорций так, чтобы границы шкалы соответствовали пику проминенции диска сверху и пигментному эпителию сетчатки снизу. При использовании графического редактора с поддержкой слоев, то данная шкала накладывается в виде слоя с прозрачностью 0%.

Анализ сканов высокого разрешения с помощью разработанной шкалы (см. гл. 2, приоритетная справка по заявке на изобретение № 2018127495 от 27.07.2018) позволил выявить, что у пациентов обеих возрастных групп преобладали друзы с залеганием в глубоких (в 53,3% случаев) и средних (в 40%) слоях (Рисунок 12, 13) перипапиллярной сетчатки.

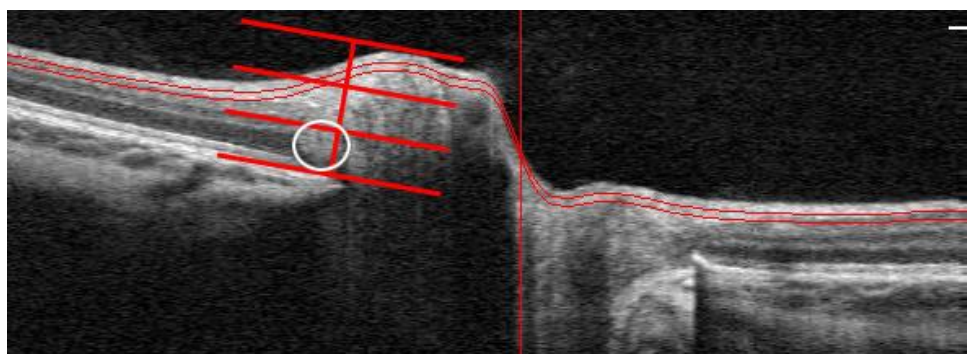


Рисунок 12 – Представлена шкала определения глубины залегания друз. Друза выделена белым кругом, располагается в нижней части шкалы в наружных слоях, т.е. друза с глубоким залеганием. Друза не имеет выраженной гиперрефлективной границы, но внутренняя рефлективность достаточно высока, т.е. относится к друзам 1 типа по К.М. Lee.

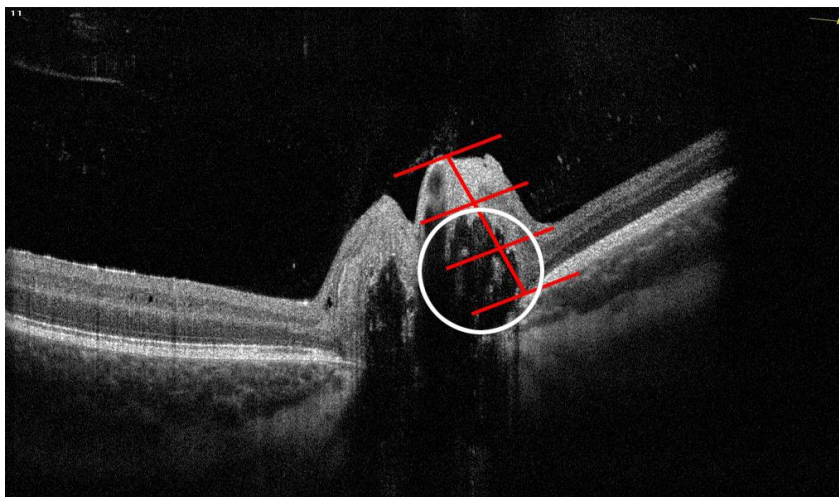


Рисунок 13 – Шкала для определения глубины залегания друз. Друзы расположены в глубоких и средних слоях сетчатки, представляют собой друзы второго типа по К.М. Лее, то есть имеют высокорефлективную границу и значительно сниженную внутреннюю рефлективность.

3.2.5. Оценка топографического расположения друз

Поверхностные друзы встречались редко – в 6,7% случаев в каждой возрастной группе (Рисунок 14).

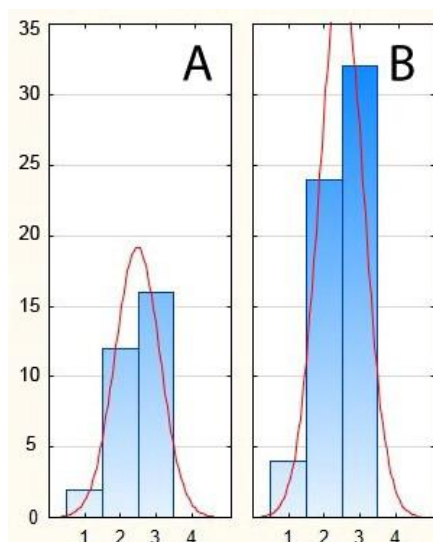


Рисунок 14 – Распределение пациентов по глубине залегания друз. А: дети младшего школьного возраста; В: дети старшего школьного возраста. Ось ординат: количество случаев, абсцисс – группы по глубине залегания: 1 – поверхностное, 2 – среднее; 3 – глубокое

Кроме того, было выявлено, что наиболее часто друзы располагались в носовом квадранте диска зрительного нерва (Таблица 3), затем по убывающей – в нижнем, верхнем и височном квадрантах без значимых различий в обеих группах.

Таблица 3.

Распределение пациентов по расположению друз в различных сегментах ДЗН

	Группа 1 n=30	Группа 2 n=60
Верхний сегмент	8 (13,33%)	18 (15%)
Нижний сегмент	16 (26,67%)	32 (26,67%)
Носовой сегмент	34 (56,67%)	66 (55%)
Височный сегмент	2 (3,33%)	4 (3,33%)

В 20 случаях (66,7%) в первой клинической группе и в 38 случаях (63,3%) – во второй друзы располагались по краю диска, находились в стороне от сосудов или контактировали с ними, не меняя их положения (Рисунки 15, 16). Сравнительный анализ изменения диаметра сосудов у этих пациентов показал, что диаметр артерий и вен, находящихся в непосредственной близости от друзы, не менялся и составил в среднем $129,21 \pm 13,62$ мкм для вены и $116,56 \pm 14,35$ мкм для артерии. Друзы с таким расположением без изменения калибра и хода ретинальных сосудов были обозначены нами как «периферические».

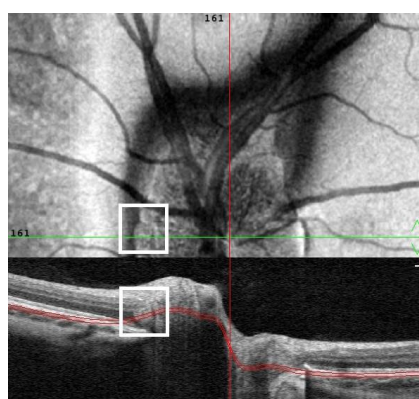


Рисунок 15 – ОКТ диска зрительного нерва пациента с «периферическими» друзами. Друзы имеют слабовыраженную гиперрефлективную границу и высокую внутреннюю рефлективность (друзы 1 типа по К.М. Lee). В режиме EnFace видно, что ход сосудов рядом с друзами (выделены белыми квадратами) не изменен. Срез сделан на уровне середины толщины друзы

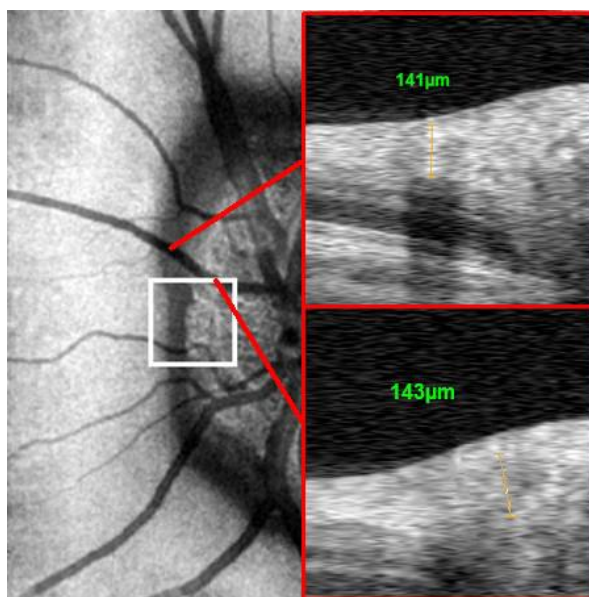


Рисунок 16 – ОКТ диска зрительного нерва пациента с «периферическими» друзами. Видно, что калибр сосуда (красные квадраты) на отрезке рядом с друзой (верхний квадрат), не отличается на отрезке перед друзой (нижний квадрат)

В 10 случаях (33,3%) у детей младшего школьного возраста и в 22 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 (Рисунки 17, 18). Такие друзы были обозначены нами как «центральные».

При этом в одном случае друзы находились в толще тканей зрительного нерва в непосредственном контакте с центральным сосудистым пучком.

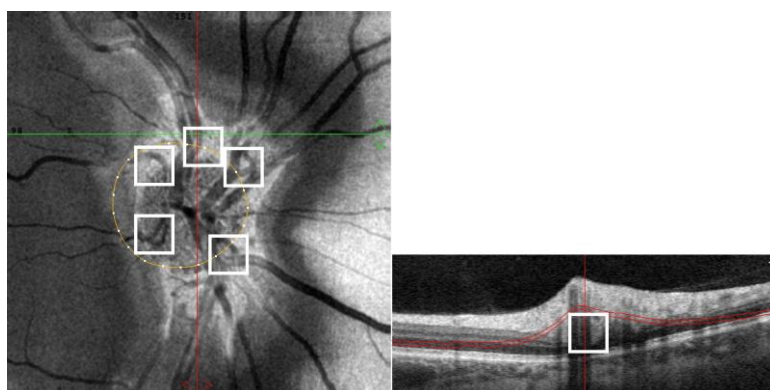


Рисунок 17 – ОКТ диска зрительного нерва пациента с «центральными» друзами (выделены белыми квадратами). В режиме EnFace видно, что ход сосудов в проекции изменен, так как друзы, располагаясь под сосудами, приводят к их элевации. Это сопровождается уменьшением калибра ретинальной вены непосредственно над друзой

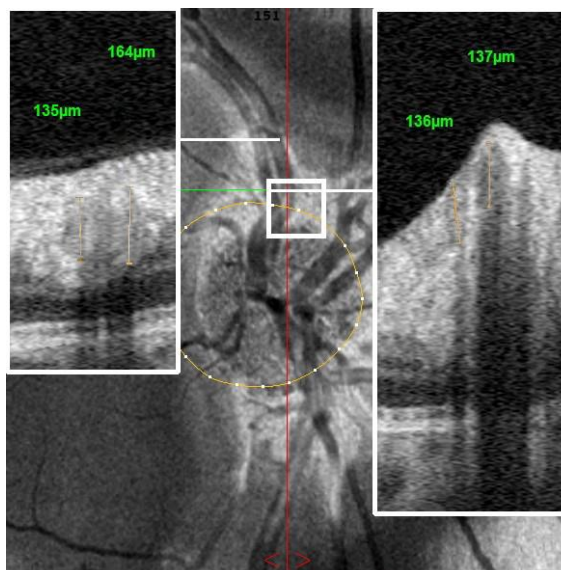


Рисунок 18 – Калибр венозного сосуда над друзой уменьшен на 27 мкм от калибра данного сосуда на участке перед друзой. Калибр артерии не изменен

Кроме того, у 4 пациентов первой группы и у 6 – второй выявлены друзы со смешанным расположением, которые находились как за пределами склерального кольца (Таблица 4), так и в средних и глубоких слоях головки зрительного нерва, однако контакт с ретинальными сосудами в этом случае приводил к их деформации и изменению калибра, что также позволило отнести их к группе с центральным расположением.

Таблица 4.

Распределение пациентов по локализации друз

Расположение друз		Группа 1 n=30	Группа 2 n=60
Центральное	под сосудом	6 (20%)	14 (23,3%)
	смешанное	4 (13,3%)	8 (13,3%)
Периферическое	вне сосудов	20 (66,67%)	38 (63,33%)

При проведении сравнительного анализа индивидуальных показателей диаметра вены на участке перед друзой было получено следующее распределение: при центральном расположении друз в 56% случаев диаметр вены

превышал 150 мкм, в 18% случаев соответствовал 135 мкм, и лишь у 26% пациентов был ниже 125 мкм. В то же время при периферическом расположении друз в подавляющем большинстве случаев (79%) диаметр вены не превышал 130 мкм, а у 21% пациентов варьировал от 137 мкм до 148 мкм. Значений свыше 150 мкм ни в одном случае отмечено не было (Рисунок 19).

В то же время было замечено что на участке вены над или рядом с друзой, напротив у пациентов с центральной локализацией в 53% случаев калибр вен был в пределах от 115 мкм до 140 мкм, в 34% – от 100 мкм до 115 мкм, и в 13% – менее 100 мкм. При этом ни у одного пациента калибр вены не превышал 150 мкм. А у пациентов с периферической локализацией друз в 61% случаев калибр ретинальных вен находился в пределах от 120 мкм до 145 мкм, в 49% – в пределах от 100 мкм до 120 мкм.

То есть у 56% пациентов с центральным расположением друз диаметр проксимального отдела вен превышал верхние границы данного показателя, полученного у пациентов с периферическим расположением друз, что может свидетельствовать о формировании венозного застоя у детей с центральным расположением друз диска зрительного нерва.

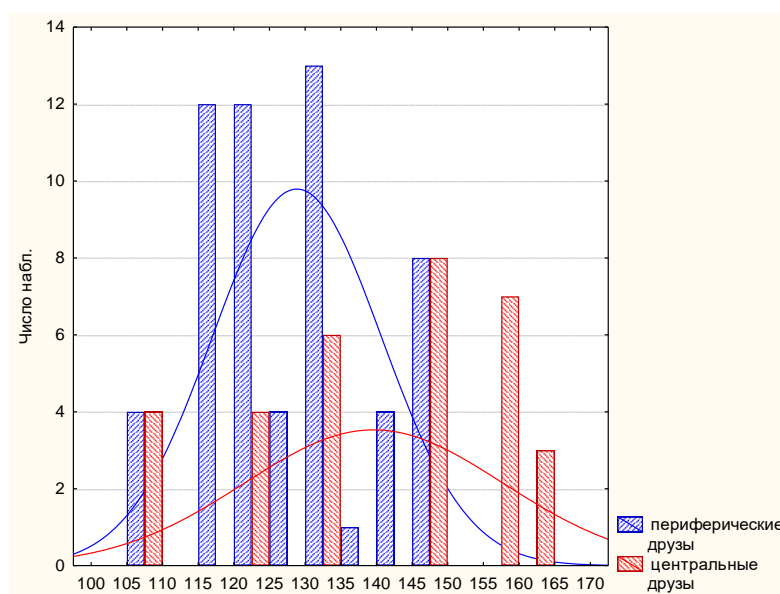


Рисунок 19 – распределение калибра ретинальных вен на участке перед друзой у пациентов с различной локализацией друз

Дальнейший анализ оптических томограмм позволил выявить, что стандартное исследование толщины слоя нервных волокон сетчатки с помощью протокола Optic Nerve Head у пациентов с друзами из-за большого объема «сопутствующей» ткани не является информативным, так как скопление отложений высокой плотности ошибочно интерпретируется прибором как нормальная ткань.

Поэтому в дальнейшем в качестве объекта измерения был выбран объем диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, который при отсутствии стандартных средств ОКТ для оценки объема диска был рассчитан с помощью протокола Retina Map (Рисунок 20), позволяющим определить объем ретинальной ткани в заданной области сканирования независимо от расположения этой области на глазном дне.

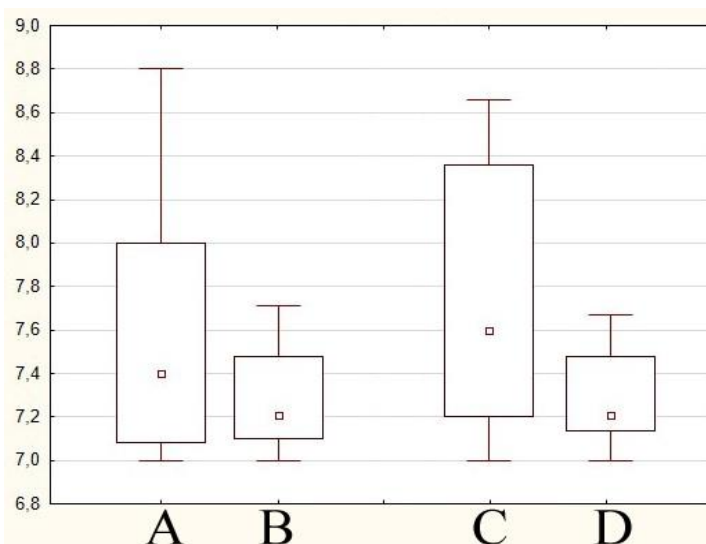


Рисунок 20 – Изменение суммарного объема диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у детей с друзами зрительного нерва. Ось ординат: объем диска зрительного нерва мм³; ось абсцисс – группы: А – дети младшего школьного возраста и В – контроль, С – дети старшего школьного возраста и D – контроль

Видно, что объем ткани зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у пациентов младшей возрастной группы составил $7,56 \pm 0,54$ мм³, старшей возрастной группы – $7,74 \pm 0,6$ мм³, что превысило этот показатель у лиц группы контроля на 5 и 7,5% соответственно ($7,2 \pm 0,21$, $p=0,0197$)

3.2.6. Характеристика ОКТ-изменений ганглиозного комплекса сетчатки

Далее с целью определения влияния друз на структуры сетчатки и зрительного нерва было проведено исследование ганглиоцитов сетчатки (Таблица 5), аксоны которых, собственно, и формируют зрительный нерв.

Таблица 5. Изменение показателей ганглиозного комплекса сетчатки у детей с друзами

Показатель	Группа 1 n=30	Группа 2 n=60	Контроль 1 n=22	Контроль 2 n=24	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
GCC Total (мкм)	103,15 95,95-106,52	100,99 99,61-101,75	100,99 95,85-103,76	101,51 96,81-104,01	p>0,05
FLV (%)	0,44 0,24-0,89	0,45 0,21-1,12	0,24 0,1-0,31	0,23 0,1-0,3	1-3, 2-4 =0,01; 1-2>0,05
GLV (%)	0,88 0,48-1,01	0,84 0,15-1,08	0,49 0,09-0,65	0,48 0,1-0,95	1-2>0,05; 1-3, 2-4 =0,0001;

Примечание: GCC Total – среднее значение толщины комплекса ганглиоцитов, FLV (Focal Volume Loss) объем фокальной потери ганглиоцитов, GLV (Global Volume Loss) – объем глобальной потери ганглиоцитов.

Анализ полученных результатов показал достоверное увеличение практически в 2 раза локальных и глобальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки у пациентов обеих клинических групп по сравнению с контрольными значениями.

Таким образом, комплексный анализ ОКТ, включающий в себя различные протоколы сканирования, в том числе электронную шкалу, разработанную для определения глубины залегания друз, позволил установить:

1. У детей младшего и старшего школьного возраста друзы преимущественно располагаются в носовом квадранте диска зрительного нерва, в

глубоких и средних слоях его преламинарной части, обуславливая умеренное увеличение объема головки зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки

2. Анализ сканов в режиме EnFace позволяет четко дифференцировать друзы по их расположению относительно ретинальных сосудов на центральные и периферические;

3. Измерение калибра ретинальных сосудов в ручном режиме с использованием стандартных средств ОКТ позволило установить, что при центральном расположении друз наблюдается увеличение диаметра прилежащей к друзе вены в проксимальном направлении;

4. Выявлено увеличение фокальных и глобальных потерь комплекса ганглиозных клеток сетчатки по сравнению с группой контроля вне зависимости от возраста пациентов, что свидетельствует о наличии патологических структурных изменений внутренних слоев сетчатки у детей с друзами.

3.3. Особенности изменения зрительных функций у детей с друзами диска зрительного нерва

3.3.1. Изменение остроты зрения

Острота зрения у детей младшего школьного возраста была сопоставима со значениями соответствующей группы контроля и варьировала от 0,9 до 1,0 (Таблица 6). У детей старшего школьного возраста корригированная острота зрения была умеренно снижена, но имела достоверное отличие по сравнению с пациентами младшей возрастной группы и соответствующей группы контроля, а в 20% случаев не превышала 0,8 (Рисунок 21). При этом данные ПЗО были сопоставимы.

Таблица 6.

Изменение остроты зрения у пациентов с друзами диска зрительного нерва

Показатель	Группа 1 n=30	Группа 2 n=60	Контроль 1 n=22	Контроль 2 n=24	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
КОЗ	1 1-1	0,9 0,9-1	1 1-1	1 1-1	1-2, 2-4 p=0,01; 1-3 p >0,05
ПЗО	23,83 22,9-24,52	23,14 22,54-24,76	23,83 23,1-24,7	23,85 23,1-24,8	p >0,05

Примечание: КОЗ – корригированная острота зрения, ПЗО – передне-задний отрезок.

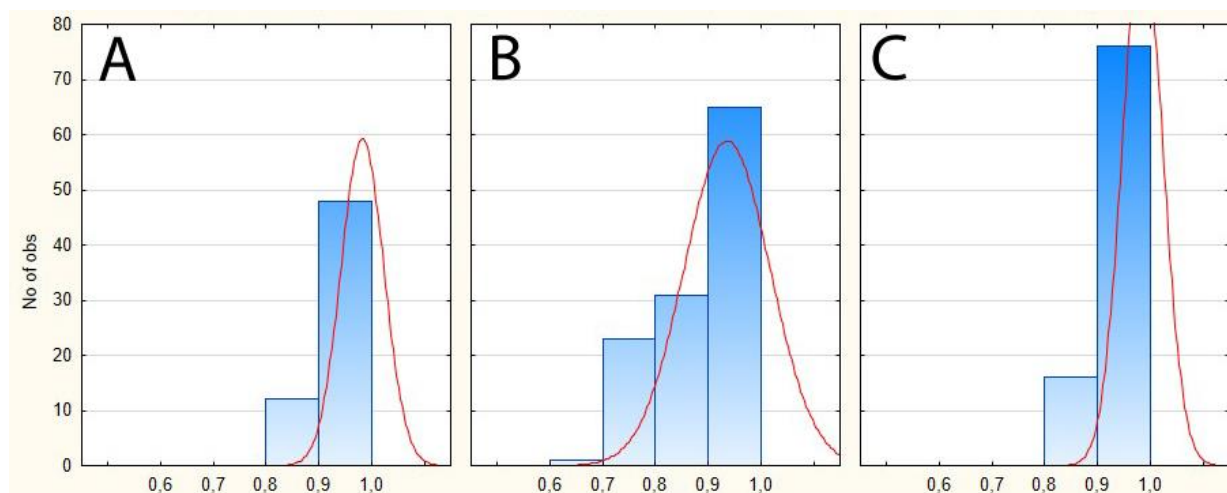


Рисунок 21 – Изменение остроты зрения у детей (А) и подростков (В) с друзьями диска зрительного нерва по сравнению с объединенной группой контроля (С)

3.3.2. Изменение периметрических показателей

Исследование периферического зрения пациентов и лиц контрольной группы проводилось в режиме стандартной автоматической периметрии и в режиме пульсар.

Различий основных периметрических показателей у пациентов клинических групп и группы контроля по данным стандартной статической периметрии при уровне значимости $p=0,016$ выявлено не было (Таблица 7).

При предъявлении мерцающего стимула установлена статистически значимая депрессия периметрических показателей у пациентов обеих клинических групп по сравнению с группой контроля (Таблица 8). Показатель MS был снижен на 4% в первой и на 4,5% – во второй клинической группе, значения показателя sLV были выше значений контрольной группы в 1,5 и 1,9 раза, а MD – в 2 и 3,5 раза соответственно.

Таблица 7. Оценка показателей стандартной автоматизированной периметрии у детей с друзами диска зрительного нерва

Показатель	Группа 1 n=30	Группа 2 n=60	Контроль 1 n=22	Контроль 2 n=24	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
MS	28,4 27,2-28,9	28,4 27,9-28,7	28,4 27,2-28,9	28,6 27,2-28,9	>0,016
MD	0,4 0,1-0,7	0,6 0,2-0,8	0,6 0,1-0,7	0,5 0,1-0,7	>0,016
sLV	1,5 1,1-1,8	1,7 1,3-2,2	1,2 0,9-1,7	1,1 0,9-1,8	>0,016

Примечание: Группа 1 – дети младшего школьного возраста, группа 2 – старшего школьного возраста, группа 3 – контрольная для детей младшего школьного возраста, группа 4 – контрольная для детей старшего школьного возраста. MS – средняя чувствительность сетчатки, MD – среднее отклонение чувствительности сетчатки, sLV – показатель локального снижения световой чувствительности сетчатки.

Уровень значимости $p < 0,016$ (расчет с поправкой на множественные сравнения)

Таблица 8. Оценка показателей статической периметрии в режиме пульсар у детей с друзами диска зрительного нерва

Показатель	Группа 1 n=30	Группа 2 n=60	Контроль 1 n=22	Контроль 2 n=24	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
PMS	24,3 21,8-25	23,5 20,2-27,1	24,5 23,9-25,02	24,6 23,89-25,03	1-2 >0,05 1-3, 2-4 p=0,001
PMD	0,3 -0,8-0,6	0,5 0,1-2,2	-1,1 -1,5-(-0,2)	-1,1 -1,5-(-0,2)	1-2, 1-3, 2-4 p=0,0001
PsLV	1,2 1-2	1,3 1,0-2,6	0,9 0,8-1	0,8 0,8-1,1	1-2, 1-3, 2-4 p=0,0001

Примечания: пульсар – периметрия с применением мерцающего стимула. PMS – средняя чувствительность сетчатки, PMD – среднее отклонение чувствительности сетчатки, PsLV – показатель локального снижения световой чувствительности сетчатки. Литерой P обозначен режим периметрии.

Отклонение средней световой чувствительности сетчатки у пациентов младшей и старшей возрастных групп в 2 и 3,8 раза соответственно превышала средневзвешенное значение групп контроля.

Друзы диска зрительного нерва сопровождаются умеренным снижением центрального зрения и световой чувствительности, а также значительным изменением контрастной чувствительности сетчатки, более выраженным у пациентов старшей возрастной группы.

Таким образом, результаты данного этапа исследования выявили выраженный полиморфизм структурных и функциональных изменений органа зрения у детей с друзами диска зрительного нерва. Друзы имеют значимое различие по размерам, глубине залегания в преламинарной части зрительного нерва, по топографическому соотношению с ретинальными сосудами, изменению диаметра ретинальных вен, различной степени патологических изменений ганглиозного комплекса сетчатки, центрального и периферического зрения.

На следующем этапе работы было необходимо определить ключевые факторы, оказывающие негативное влияние на изменение зрительных функций у пациентов с друзами диска зрительного нерва.

3.4. Определение ключевых критериев, влияющих на снижение зрительных функций у детей с друзами диска зрительного нерва. ROC-анализ

Связь показателя РМД с предикторами, на которые была разделена выборка пациентов с друзами, оценивалась с помощью ROC-анализа. Для определения порога отсечения строилась характеристическая кривая (Рисунок 22).

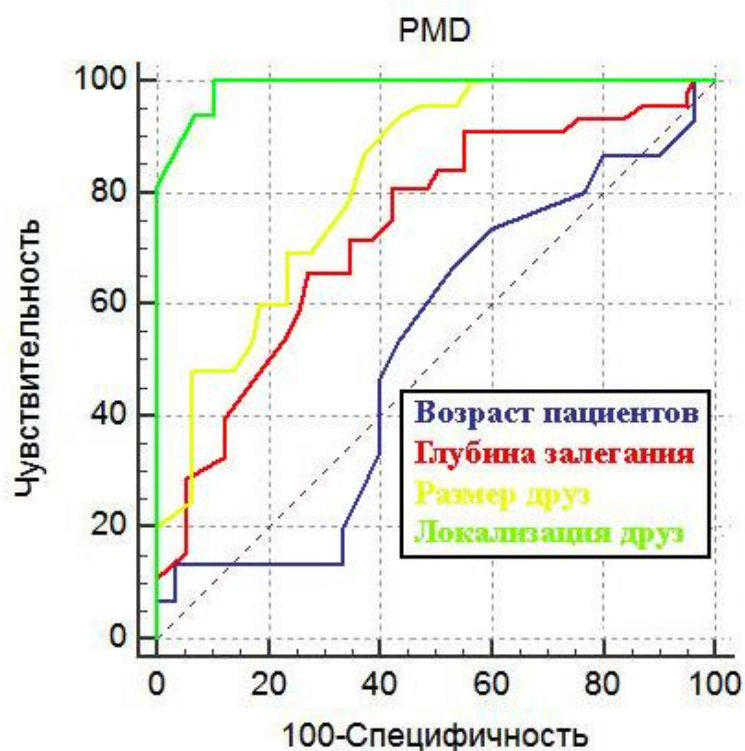


Рисунок 22 – Характеристическая кривая зависимости показателя PMD от основных предикторов. Ось ординат – чувствительность, ось абсцисс – специфичность

Численный показатель представлен в виде значения площади под ROC-кривой AUC (Area Under Curve), границ доверительного интервала и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как порог отсекающего параметра (Таблица 9).

Исходная выборка была разделена по следующим предикторам: возраст, размер друз, глубина залегания и локализация друз. Зависимой переменной выбран показатель PMD, показавший максимальное изменение при проведении сравнительного анализа периметрических показателей с группой контроля.

Таблица 9.

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 (Таблица 10).

Таблица 10.

Традиционная экспертная шкала оценки качества модели по площади под кривой

Интервал AUC	Качество модели
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

Таким образом, проведенный ROC-анализ показал, что наиболее чувствительным и специфичным классификационным критерием, определяющим изменение индекса PMD и показавшим отличное качество модели, является локализация друз. Следующими критериями по степени информативности были размер друз и глубина залегания, которые показали хорошее и среднее качество модели соответственно. Возраст пациентов не является достоверным информативным критерием.

Выявленная четкая взаимосвязь между изменением зрительных функций и топографическим положением друз и определила необходимость проведения следующего этапа исследования.

Глава 4. Взаимосвязь между структурно-функциональными, гемодинамическими изменениями зрительной системы и топографией друз диска зрительного нерва у детей

Результаты, полученные на предыдущем этапе работы, показали, что снижение зрительных функций у пациентов с друзами диска зрительного нерва наиболее значимо определяется положением друз относительно ретинальных сосудов. Однако причины этих изменений остаются невыясненными. Поэтому целью следующего этапа работы было решение оставшихся задач исследования, для чего потребовалось выявление взаимосвязей и возможных механизмов структурно-функциональных изменений органа зрения, а также нарушений регионарной гемодинамики у пациентов в зависимости от локализации друз диска зрительного нерва.

Проводился сравнительный анализ результатов исследования пациентов с периферическим (группа 5) и центральным (группа 6) положением друз в преламинарной части зрительного нерва.

Пятая группа представлена 58 пациентами, средний возраст которых составил $12,4 \pm 2,1$ года, мальчики: девочки = 1:1,2. В шестую группу включены 32 пациента, средний возраст $13,1 \pm 1,7$ года, мальчики : девочки = 1:1,3. В группу контроля (группа 7) были включены дети 3 и 4 контрольных групп, что составило 46 человек, средний возраст $12 \pm 2,1$ года, мальчики : девочки = 1:1,4.

4.1 Сравнительный анализ структурных, функциональных и гемодинамических изменений зрительной системы

Для сравнительной оценки выявленных изменений зрительной системы было необходимо последовательно сравнить данные, полученные при ультразвуковой эхобиометрии, оптической когерентной томографии, проводимой в том числе в режиме исследования сосудов и периметрических данных, и на основе полученного массива данных методом регрессионного анализа

установление взаимосвязей между положением друз и изменением зрительных функций, а также с помощью электрофизиологических исследований оценить ишемические изменения в сетчатке.

4.1.1. Сравнительная характеристика пациентов с центральным и периферическим положением друз относительно ретинальных сосудов по данным ультрасонографии

Сравнительный анализ уровня эхогенности друз, определяемой по данным b- сканирования, не выявил значимых различий у пациентов обеих клинических групп (Таблица 11).

Таблица 11. Сравнение центральных и периферических друз по уровню эхогенности и размерам

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 n=32	Манна-Уитни, p
	медиана IQR	медиана IQR	
Эхогенность друз, баллы	1,37 1,29-1,41	1,45 1,31-1,53	5-6 p>0,05
Размеры друз, баллы	1,72 1,59-1,86	2,37 2,3-0,61	5-6 p=0,011

Примечание: группа 5 – пациенты с центральной локализацией друз, группа 6 – с периферической.

Было установлено, что размер друз при их центральном положении в 1,4 раза ($p<0,01$) превышает значение данного показателя у пациентов с периферическим положением друз диска зрительного нерва.

4.1.2. Сравнительная характеристика пациентов с центральным и периферическим положением друз относительно ретинальных сосудов по данным оптической когерентной томографии

Оценка глубины залегания друз по данным оптической когерентной томографии (Рисунок 23) выявила следующее. У пациентов с периферическим

расположением друзы наиболее часто залегали в средних слоях – в 62,07% случаев, в глубоких – в 37,93%, друзы, расположенные в поверхностных слоях, отсутствовали. У пациентов с центральной локализацией были выявлены все виды залегания друз: 18,8% в поверхностных слоях преламинарной части головки зрительного нерва, в средних – 43,8% и в глубоких – 37,5% случаев.

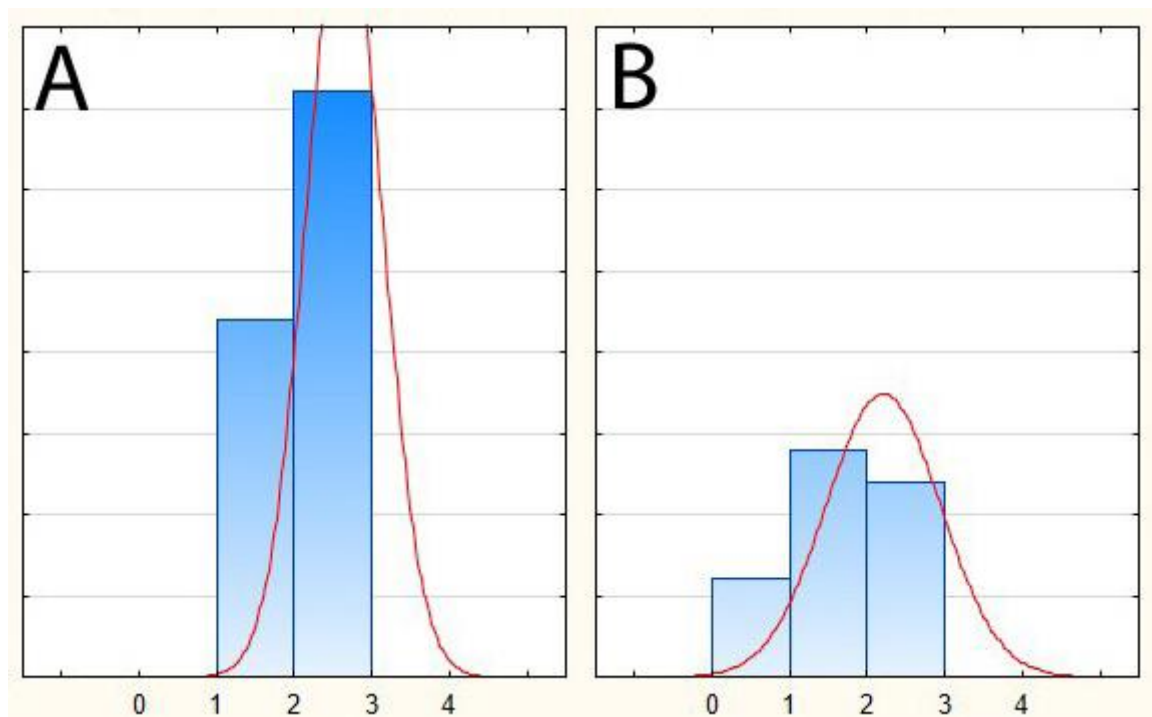


Рисунок 23 – Распределение пациентов клинических групп по глубине залегания друз. А – пациенты с периферической локализацией друз, В – с центральной. Ось ординат – количество случаев, ось абсцисс- группы: 0-1 – поверхностное расположение, 1-2 – в средних слоях, 2-3 – в глубоких слоях

Исследование объема ткани зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки с помощью протокола Retina Map показало, что у пациентов с центральной локализацией друз определяется увеличение этого показателя в среднем на 11,4% ($p < 0,01$) по сравнению со значениями, полученными при их периферической локализации, что может быть обусловлено большим размером друз в шестой клинической группе (Таблица 12).

Таблица 12. Сравнение объема ткани зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 n=32	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	
Объем, мм ³	7,41 7,32-7,56	8,22 8,03-8,46	1-2 p=0,0001

4.1.3. Сравнительная характеристика пациентов с центральным и периферическим положением друз относительно ретинальных сосудов по данным оптической когерентной томографии-ангиографии

Важные результаты были получены при исследовании кровотока в поверхностном и глубоком ретинальном сплетении (Рисунок 24) макулярной области с помощью оптической когерентной томографии в «сосудистом» режиме (ОКТА). Сравнительный анализ сканов центральных отделов сетчатки выявил незначительное изменение плотности поверхностного ретинального сплетения у детей в группе с периферической локализацией друз.

Значительно более выраженное разрежение капилляров наблюдалось у пациентов в группе с центральной локализацией друз. Выявлено снижение плотности капилляров поверхностного сплетения в парафовеальной области на 7,4% (p=0,001) по сравнению с пациентами пятой группы, и на 13,5% (p=0,012) – с группой контроля. При анализе плотности капилляров глубокого ретинального сплетения значимых различий у пациентов обеих клинических групп и группы контроля выявлено не было.

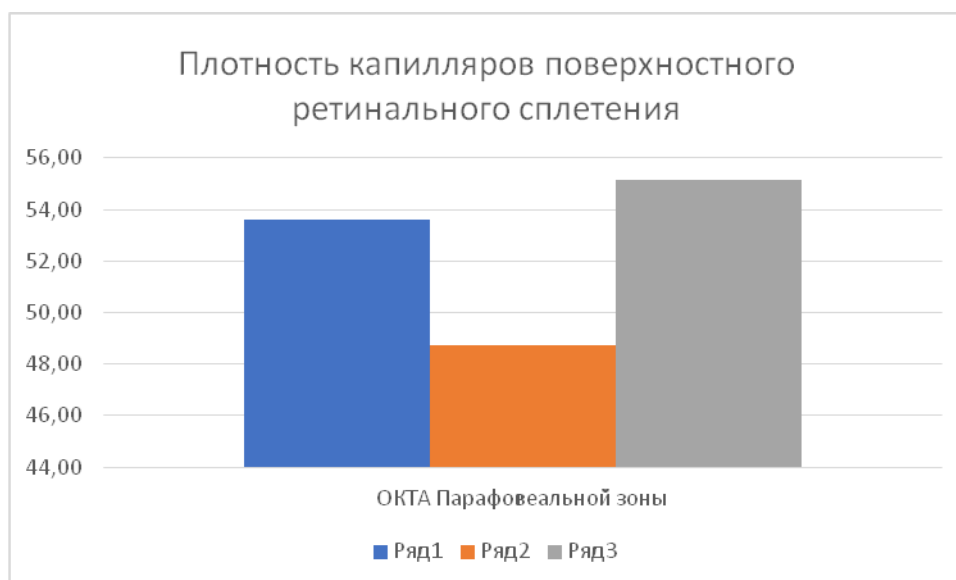


Рисунок 24 – Изменение плотности капилляров поверхностного сплетения макулярной области у пациентов с центральной и периферической локализацией друз. Ось ординат: плотность капиллярного сплетения (%), абсцисс – Ряд 1 – пациенты с периферической локализацией друз, ряд 2 – с центральной, ряд 3 – группа контроля.

Количественная оценка плотности радиальных перипапиллярных капилляров при друзах не является достоверной, так как расчет параметров пространственного положения этого слоя производится прибором в автоматическом режиме, а его деформация, обусловленная многочисленными объемными включениями, приводит к неизбежным ошибкам моделирования и, как следствие, неверному расчету данного показателя. Поэтому пациентам проводился качественный анализ сканов (Рисунок 25), который позволил выявить дефекты слоя радиальных капилляров в виде зон сниженной перфузии, более выраженные у пациентов с центральной локализацией друз.

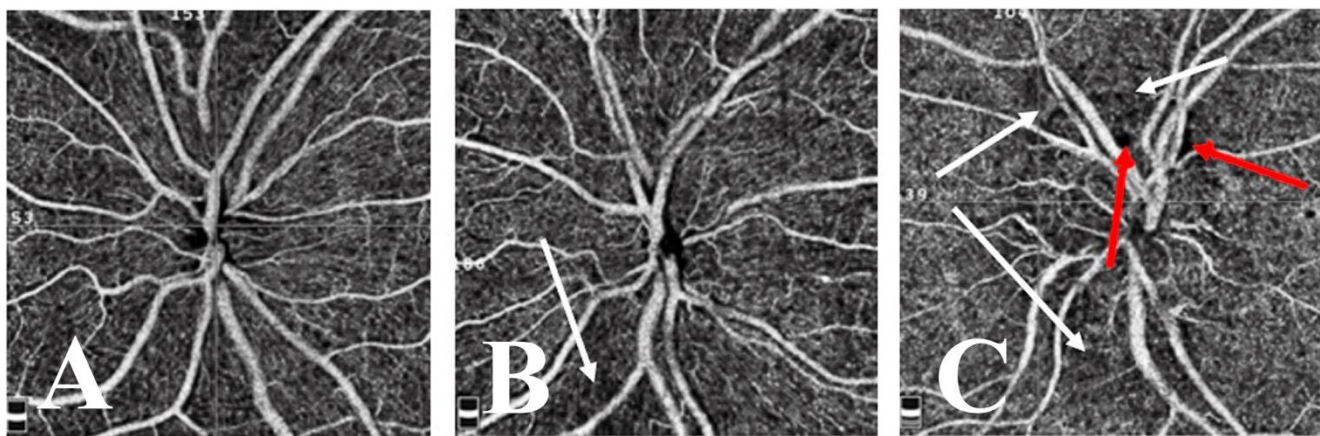


Рисунок 25 – Изменение плотности радиальных перипапиллярных капилляров у пациентов А – группы контроля, В – с периферической и С – с центральной локализацией друз. Белыми стрелками указаны зоны сниженной перфузии, красными – зоны фокальной ишемии

При исследовании калибра ретинальных сосудов (Таблица 13), находящихся в непосредственной близости от друз, при их центральной локализации отмечено расширение ретинальных вен на участке перед друзой в проксимальном направлении в среднем на 14% по сравнению с калибром вены над друзой, что может свидетельствовать о нарушении венозного оттока. Подобных изменений при периферической локализации друз выявлено не было. Кроме того, для каждой пары измерений калибра сосудов (перед и рядом с друзой) был рассчитан Т-критерий Уилкоксона, который показал, что в пятой группе нет значимых различий между калибром вен до друзы и рядом с ней, а само значение критерия находится в зоне незначимости и составляет 336; Т-критерий для калибра артерий в этой же группе так же находится в зоне незначимости и составляет 448. В шестой группе значение критерия для калибра вен составляет 11,5 и находится в зоне значимости, для калибра артерий – 294, и находится в зоне незначимости.

Таблица 13. Сравнение калибра ретинальных сосудов у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 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

4.1.4. Сравнительный ОКТ-анализ изменений ганглиозного комплекса сетчатки у пациентов с центральными и периферическими друзами

С учетом того, что слой ганглиоцитов снабжается кровью из поверхностного ретинального сплетения, априори было предположено, что метаболическая потребность ретинальной ткани в кислороде не будет обеспечена в полной мере из-за уменьшения плотности капилляров, что может сопровождаться нарушением структуры и функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки. Проведенный далее сравнительный анализ изменения комплекса ганглиоцитов (Таблица 14) 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 (группа 5), по сравнению с пациентами с периферической локализацией друз (группа 6). В сравнении с группой контроля (группа 7) у пациентов шестой клинической группы выявлено, соответственно, 8-кратное (p=0,0001) и 2-кратное (p=0,0001) увеличение данного показателя.

Таблица 14. Изменение комплекса ганглиоцитов
у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 n=32	Группа 7 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

Примечания: GCC Total – общая толщина комплекса ганглиоцитов (Ganglion Cell Complex), FLV (Focal Volume Loss) – объем фокальной потери, GLV (Global Volume Loss) – объем глобальной потери.

Снижение объема ганглиозного комплекса сетчатки и нарушение ретинального кровотока закономерно сопровождалось изменением зрительных функций у детей с центральным положением друз (Таблица 15).

Таблица 15. Изменение остроты зрения
у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 n=32	Группа 7 n=46	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
Макс. скорректированная острота зрения	1 1-1	0,9 0,9-1	1 1-1	1-2, 2-3 p=0,011 1-3 p>0,05

Острота зрения у пациентов шестой группы была умеренно, но в то же время статистически достоверно ниже, чем у пациентов пятой клинической группы и группы контроля.

4.1.5. Изменение периметрической картины у пациентов с центральными и периферическими друзами

Анализ данных периметрии в режиме пульсар выявил, что периферические друзы (Рисунок 25) вызывают лишь расширение границ слепого пятна с умеренным изменением исследуемых показателей.

У пациентов с центральной локализацией друз, кроме расширения слепого пятна, происходит формирование парацентральных относительных скотом, расположенных веерообразно от диска зрительного нерва по ходу нервных волокон, четко топографически соответствующих положению друз.

Кроме того, при предъявлении мерцающего стимула выявлено значительное ухудшение пространственной и контрастной чувствительности (Таблица 16).

Таблица 16. Изменение периметрических индексов по данным периметрии с мерцающим стимулом у пациентов с различной локализацией друз

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 n=32	Группа 7 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.

Так, «средняя чувствительность» сетчатки пациентов шестой группы была снижена на 14,7% (p<0,01) по сравнению с группой сравнения и на 20,17% (p<0,01) по сравнению с группой контроля, «отклонение средней

чувствительности» было повышено в 2,2 ($p<0,01$) и 3,8 раза ($p<0,01$), а «локальное снижение световой чувствительности» сетчатки – в 2,77 ($p<0,01$) и 3,15 ($p<0,01$) раза соответственно

4.1.6. Определение взаимосвязей между структурно-функциональными и гемодинамическими изменениями зрительной системы и положением друз диска зрительного нерва. Регрессионный анализ

Для выявления взаимосвязи между показателями, характеризующими изменение зрительных функций, и критериями структурных и гемодинамических изменений органа зрения у пациентов с друзами диска зрительного нерва был применен метод множественной регрессии [2, 20].

В качестве зависимых переменных в уравнении регрессии были выбраны критерии «острота зрения» и MD (пульсар). В качестве независимых переменных – показатели, имеющие достоверное отличие в двух исследуемых группах по критерию Манна-Уитни: изменение комплекса ганглиоцитов (GCC Total, FLV, GLV) и показатели кровотока в поверхностном ретинальном сплетении (ОСТА F, ОСТА PF, ОСТА SH, ОСТА IH, ОСТА T, ОСТА S, ОСТА N, ОСТА I).

В результате регрессионного анализа установлено, что у пациентов пятой клинической группы (с периферическим расположением друз) значимые взаимосвязи между изменением зрительных функций и показателями, характеризующими структурные изменения ганглиозного комплекса сетчатки и ретинальной перфузии, практически отсутствуют. Так, коэффициент детерминации R^2 для остроты зрения составил лишь 0,2, а для пульсар-периметрического индекса MD – 0,14 (Таблицы 17, 18; Рисунки 26, 27).

Таблица 17. Итоги пошаговой регрессии для зависимой переменной «острота зрения» у пациентов с периферическими друзами, $R^2= 0,2$, $p>0,05$

	Регрессионный коэффициент В	р-знач.
Св. член	0,92	$p<0,01$
ОСТА F 4	-0,003	$p<0,01$
ОСТА S 9	0,01	$p<0,01$
GCC Total 1	0,002	$p>0,05$
ОСТА N 10	-0,01	$p<0,01$
GLV 3	-0,02	$p>0,05$

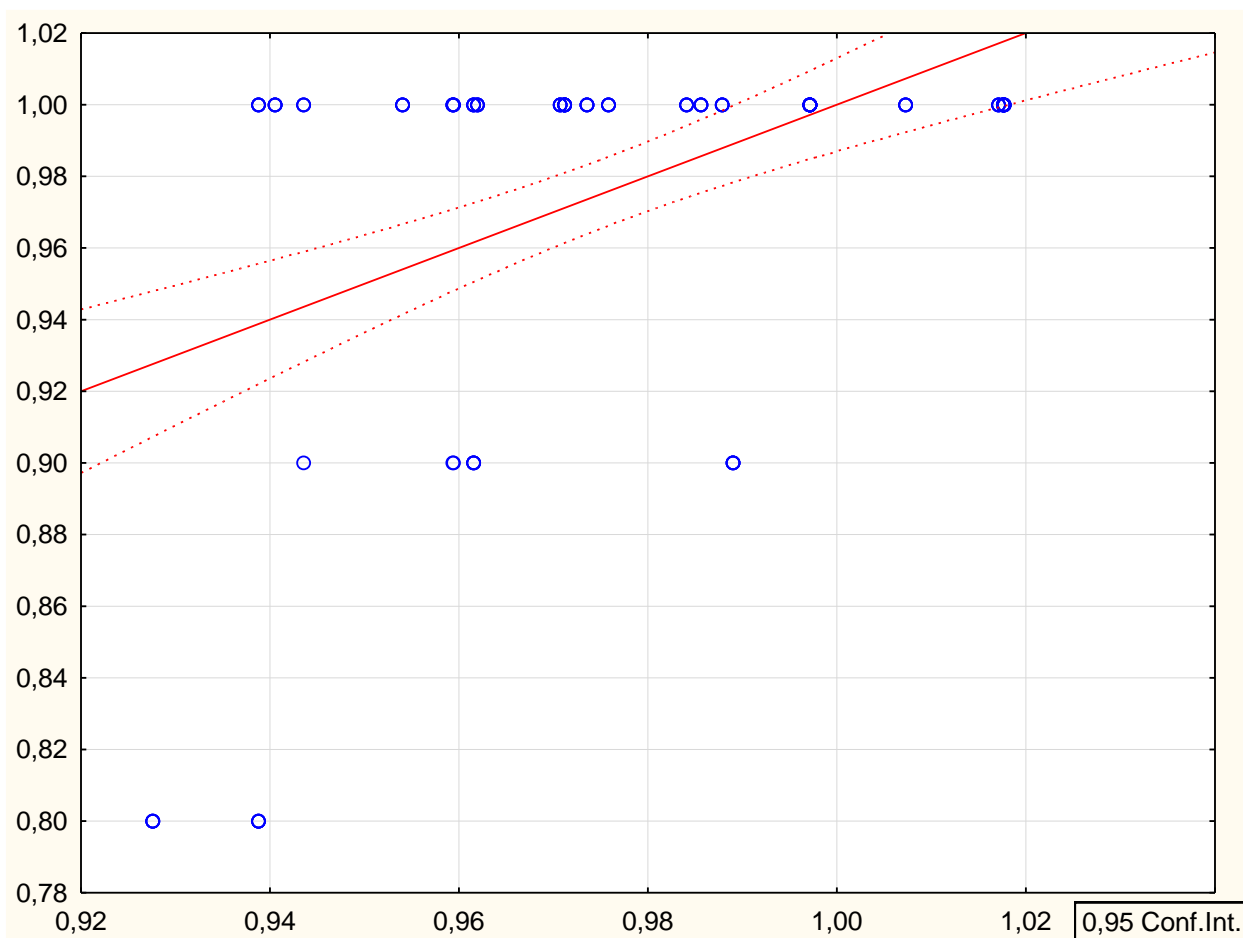


Рисунок 26 – Диаграмма рассеяния множественной пошаговой регрессии для показателя «острота зрения» с основными предикторами. Ось абсцисс – предсказанные значения, ось ординат – наблюдаемые

Сопоставление предсказанных и наблюдаемых значений у пациентов с периферическими друзами показало, что большинство предикторов находится вне доверительного интервала ($p>0,05$).

Таблица 18. Итоги пошаговой регрессии для зависимой переменной PMD у пациентов с периферическими друзами, $R^2= 0,14$, $p>0,05$

	Регрессионный коэффициент В	р-знач.
Св. член	4,02	$p<0,01$
ОСТА Т	-0,07	$p<0,01$

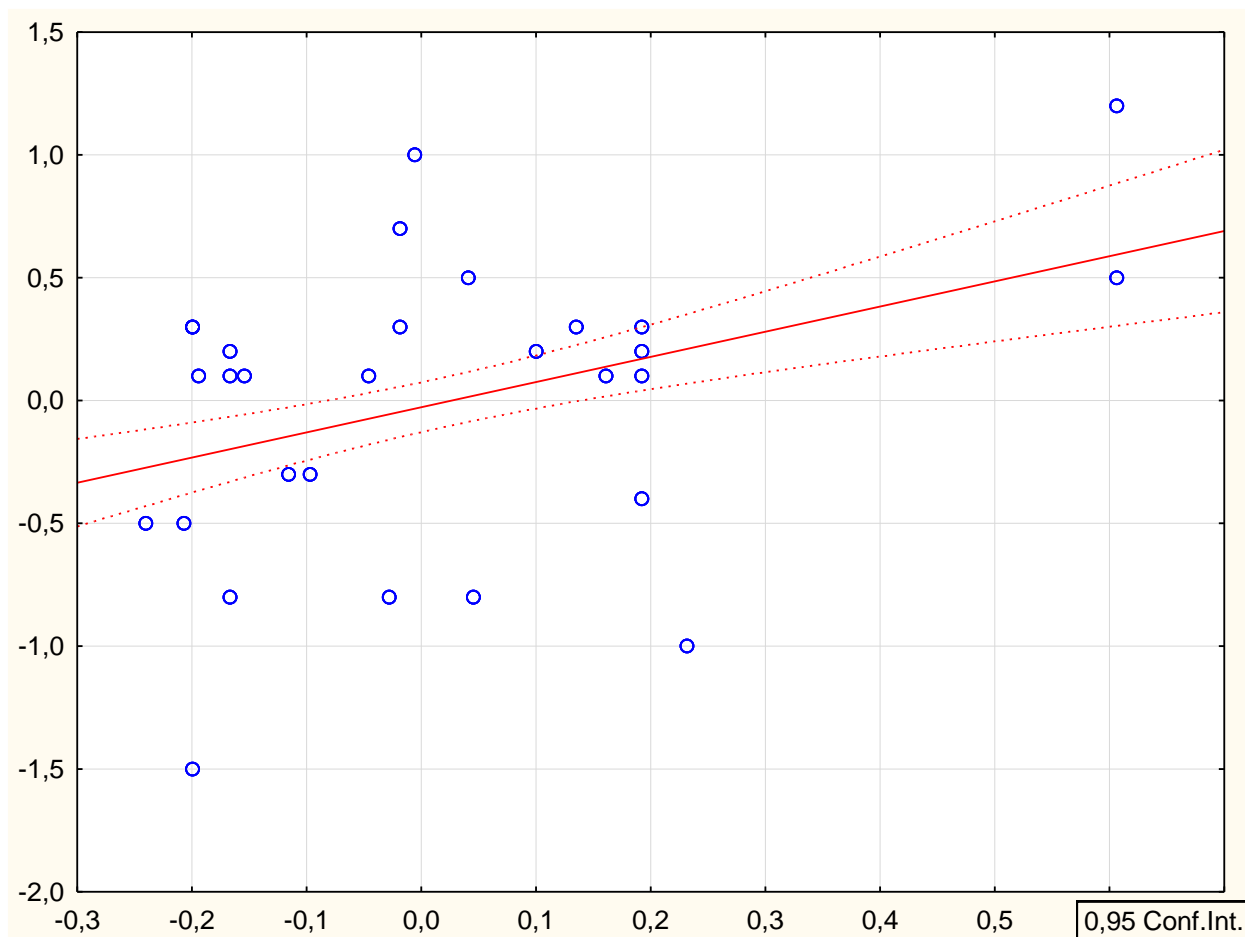


Рисунок 27 – Рассеяние множественной пошаговой регрессии для показателя PMD у пациентов с периферическими друзами. Ось абсцисс – предсказанные значения, ось ординат – наблюдаемые

В пределах доверительного интервала расположен только предиктор «глобальный объем потери» ганглиоцитов ($p=0,016$). Остальные предикторы находятся вне доверительного интервала ($p>0,05$).

В то же время у пациентов шестой клинической группы (с центральным расположением друз) коэффициент детерминации R^2 между исследуемыми

показателями для остроты зрения составил уже 0,41, а для пульсар-периметрического индекса MD – 0,9 (Таблицы 19, 20; Рисунки 28, 29).

Таблица 19. Итоги пошаговой регрессии для зависимой переменной «острота зрения» у пациентов с центральными друзами, $R^2= 0,41$, $p<0,01$

	Регрессионный коэффициент В	р-знач.
Св. член	1,29	$p<0,01$
GLV 3	0,05	$p<0,01$
ОСТА S 9	-0,01	$p<0,01$
ОСТА I 11	0,03	$p<0,01$
ОСТА II 7	-0,018	$p<0,01$
FLV 2	-0,07	$p<0,01$
ОСТА PF 5	-0,005	$p<0,01$

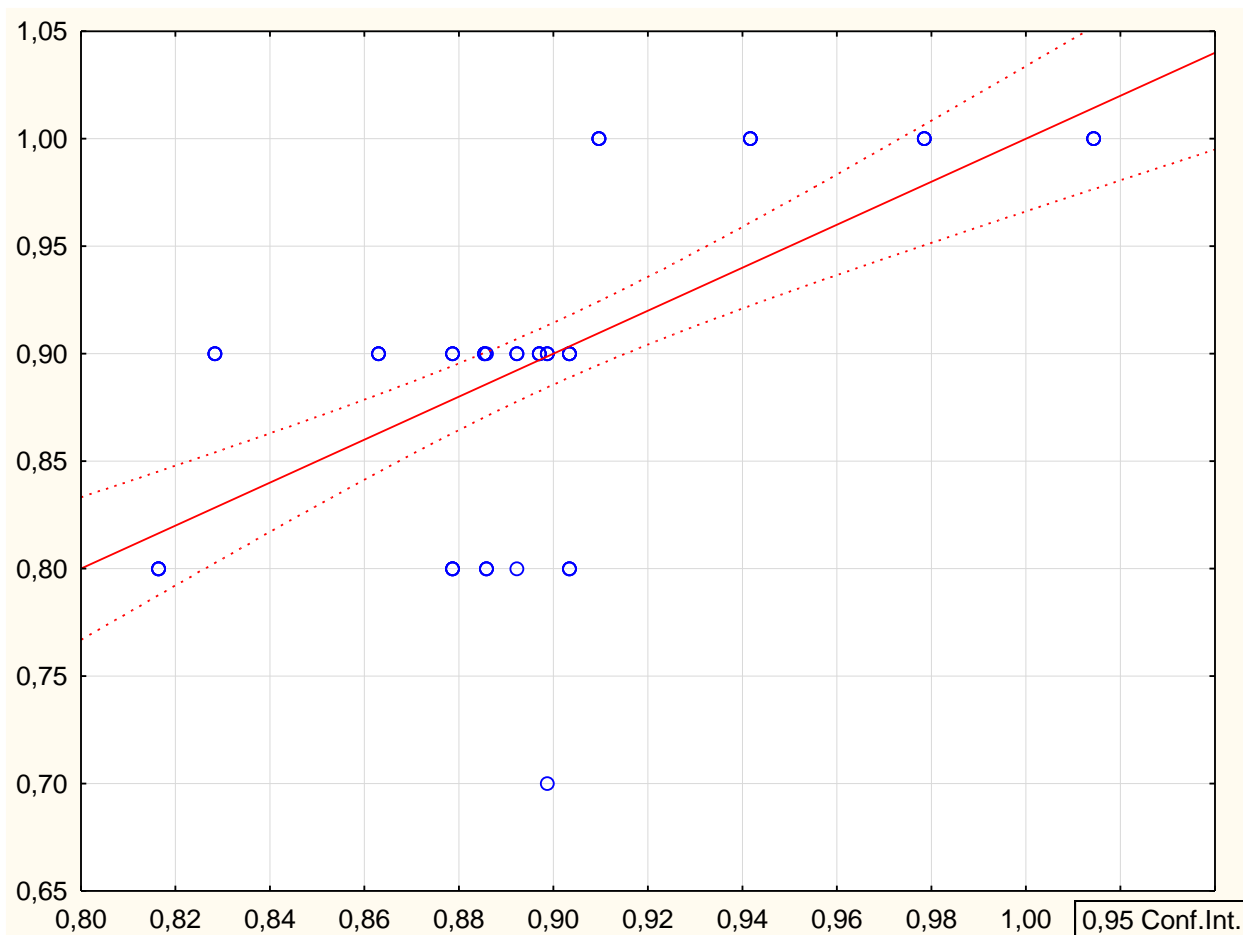


Рисунок 28 – Рассеяние множественной пошаговой регрессии для показателя «острота зрения» с основными предикторами у пациентов с центральными друзами. Ось абсцисс – предсказанные значения, ось ординат – наблюдаемые

В пределах доверительного интервала расположены предикторы «объем глобальной потери» ганглиоцитов, «плотность капилляров» в верхнем и нижнем сегментах макулы, нижней половине макулы и парафовеальной области ($p=0,0001$).

Таблица 20. Итоги пошаговой регрессии для зависимой переменной PMD у пациентов с центральными друзами, $R^2= 0,90$, $p=0,0001$

	Регрессионный коэффициент В	p-знач.
Св. член	6,55	$p<0,01$
ОСТА SH 6	-0,15	$p<0,01$
ОСТА PF 5	0,14	$p<0,01$
FLV 2	-1,21	$p<0,01$
GCC Total 1	0,026	$p>0,05$
ОСТА F 4	0,14	$p<0,01$
ОСТА N 10	-0,08	$p<0,01$
ОСТА S 9	-0,09	$p<0,01$
GLV 3	0,97	$p<0,01$
ОСТА IH 7	0,21	$p<0,01$
ОСТА T 8	-0,25	$p<0,01$

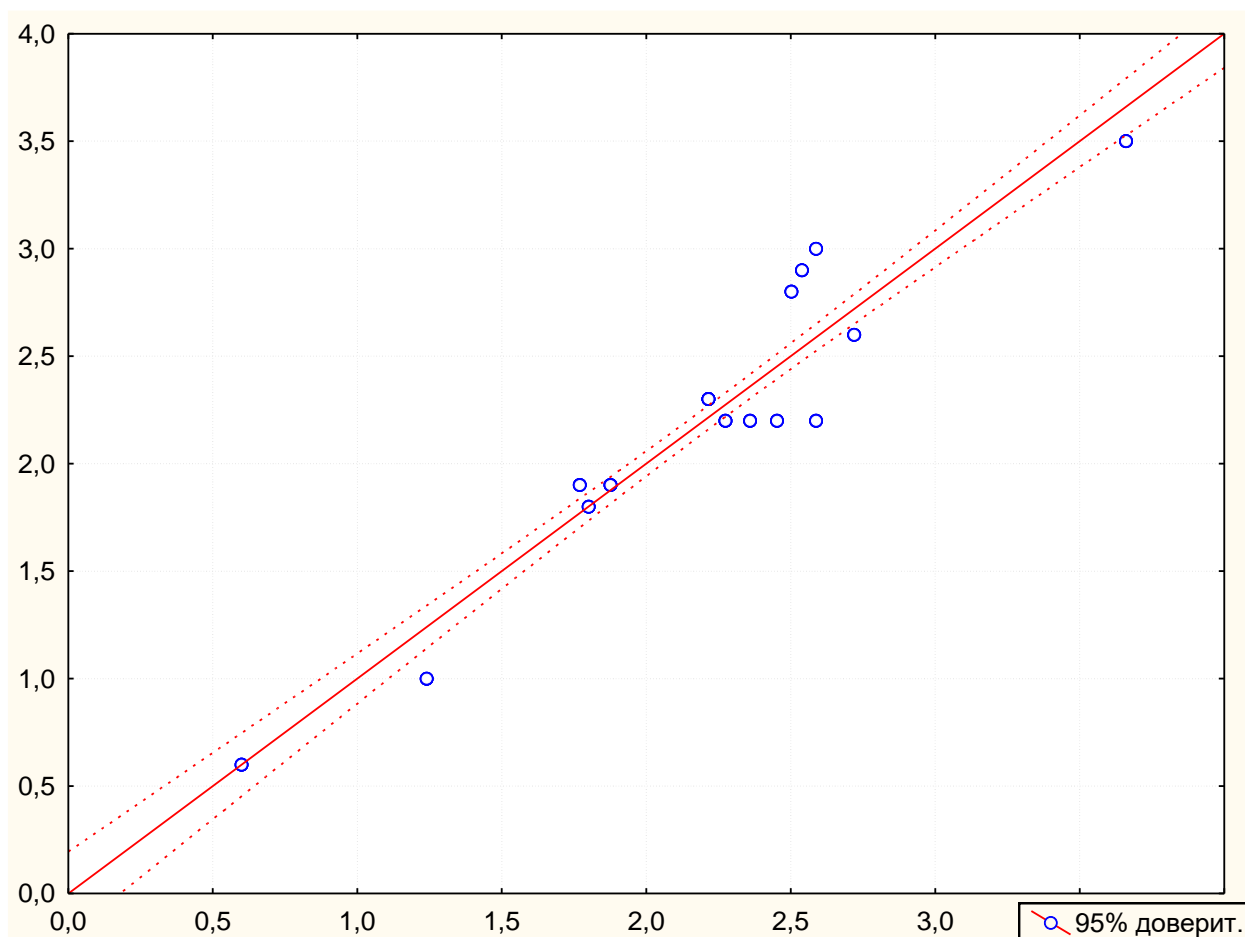


Рисунок 29 – Рассеяние множественной регрессии для показателя «PMD» с основными предикторами у пациентов с центральными друзами. Ось абсцисс – предсказанные значения, ось ординат – наблюдаемые

В пределах доверительного интервала расположены все предикторы ($p < 0,01$), кроме GCC Total и «плотность капилляров в нижнем сегменте макулы» ($p > 0,05$).

Полученная регрессионная модель у пациентов с центральными друзами показывает значительную близость между эмпирическими и рассчитанными значениями, что свидетельствует о том, что у пациентов этой группы имеется тесная взаимосвязь между функциональными изменениями зрительной системы, нарушением нейроретинальной структуры и ретинальной перфузии. В то же время у пациентов с периферическим расположением друз такие связи практически отсутствуют.

4.1.7. Оценка изменений показателей электрогенеза сетчатки и состояния проводящих путей у пациентов с центральными и периферическими друзами

Для объективной оценки влияния друз на состояние ретинальной рецепции и нейропроводимости на следующем этапе всем пациентам были проведены электрофизиологические исследования по стандарту ISCEV. Установлена умеренная, но статистически достоверная разница в значениях временных и амплитудных показателей паттерн-ЗВП на стимулы 0,3 и 1 градус, скотопической (в том числе поздних осцилляторных потенциалов), фотопической и паттерн-ЭРГ у пациентов с периферическими друзами, и более выраженные изменения у пациентов с центральным расположением друз (Таблица 21).

Таблица 21. Изменение показателей электрогенеза сетчатки и проведения сигнала по зрительному нерву по данным электроретинографии и зрительных вызванных корковых потенциалов у пациентов с центральными и периферическими друзами

Показатель	Группа 5 n=58	Группа 6 n=32	Группа 7 n=46	Манна-Уитни, p
	Медиана IQR	Медиана IQR	Медиана IQR	
Ампл. P100 на стимул 1,0 паттерн-ЗВП (μV)	18,85 15,4-23,2	13,4 9,06-17,2	19,2 11,9-22,3	5-6, 6-7 p=0,016; 5-7 p>0,05
Ампл. P100 на стимул 0,3 паттерн-ЗВП (μV)	13,6 10,4-16,6	11,45 7,2-16,3	16,9 12,5-23,9	5-6, 6-7 p=0,015; 5-7 p>0,05
Ампл. N95 паттерн-ЭРГ (μV)	9,14 6,11-10,9	7,64 5,31-8,24	10,0 8,06-14	5-6, 6-7 p=0,011; 5-7 p>0,05
Ампл. b-волны скотопической ганцфельд-ЭРГ, стимул 0,01 (μV)	109 81-156	57,9 51,8-89	188 102-245	5-6, 6-7 p=0,01; 5-7 p<0,05
Ампл. a-волны скотопической ганцфельд-ЭРГ, стимул 3,0 (μV)	241 156-276	130 118-135	242 194-343	5-6, 6-7 p=0,0001 5-7 p>0,05

Ампл. b-волны скотопической ганцфельд-ЭРГ, стимул 3,0 (μV)	299 220-374	191,5 168-210	383 301-471	5-6, 6-7 $p=0,0001$ 5-7 $p=0,049$
Нейроглиальный индекс b/a	1,49 1,37-1,62	1,39 1,34-1,59	1,53 1,4-1,76	5-6, 6-7 $p=0,001$ 5-7 $p>0,05$
Ампл. 2 пика осцилляторных потенциалов скотопической ЭРГ (μV)	46,7 39,7-53	42,0 39,7-54	52,3 49,5-59,3	5-6, 6-7 $p=0,008$ 5-7 $p<0,05$
Ампл. 4 пика осцилляторных потенциалов скотопической ЭРГ (μV)	16,3 12,7-25,4	13,9 12,3-21,2	18,5 16,1-40,3	5-6, 6-7, 5-7 $p=0,009$
Ампл. a-волны фотопической ЭРГ (μV)	30,05 29,4-30,5	29,9 29,1-35,1	37,7 29,6-43,7	5-6, 6-7, 5-7 $p=0,01$
Ампл. b-волны фотопической ЭРГ (μV)	130 105-154	88,4	175 143-204	5-6, 6-7, 5-7 $p<0,01$
Лат. b-волны фотопической ЭРГ (ms)	26,65 24,7-30,5	32 29,4-32,3	26,1 24,6-26,6	5-6, 6-7, 5-7 $p<0,01$

Кроме того, на данном этапе работы важным было оценить наличие и выраженность ишемических нарушений сетчатки, а также степень изменения функциональной активности ганглиоцитов и проводящих путей с помощью электрофизиологических исследований.

С учетом имеющихся данных о том, что амплитуда b-волны максимальной ЭРГ, осцилляторных потенциалов и нейроглиальный индекс (соотношение амплитуды волн максимальной ЭРГ a/b) являются критериями наличия и глубины ретинальной ишемии, был проведен сравнительный анализ этих показателей у пациентов клинических групп. Установлено, что у пациентов с центральным расположением друз, амплитуда b-волны максимальной ЭРГ снижена на 47,6% по сравнению с контролем, а у пациентов с периферическим расположением – на 12,8%. Также выявлены деформация и снижение амплитуды поздних осцилляторных потенциалов на 51,8% у пациентов шестой клинической группы и на 15,4% – у пациентов пятой по сравнению с контролем. Нейроглиальный индекс был снижен у пациентов с центральными друзами на 17,4% по сравнению с контролем, а у пациентов с периферическими друзами – на 6%.

При регистрации паттерн-ЭРГ и сравнительном анализе амплитуды N95, патогномично описывающего состояние ганглиоцитов, выявлено, что у пациентов с центральным расположением друз данный показатель был снижен на 38,8% по сравнению с контролем, а у пациентов с периферическим расположением друз – лишь на 10,5%.

Оценка состояния проводящих путей с помощью паттерн-ЗВП показала, что у пациентов с центральными друзами амплитуда p100 на крупный стимул была снижена на 16,7% по сравнению с контролем, а у пациентов с периферическими друзами – на 6,5%. Амплитуда p100 на мелкий стимул была снижена незначительно у пациентов с периферическими друзами, в отличие от пациентов с центральными, у которых снижение составило 22% по сравнению с лицами группы контроля.

В целом, данные ЭФИ свидетельствуют о значительном нарушении межнейронных взаимоотношений во внутренних слоях сетчатки и их ишемии, снижении функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки и поражении проводящих путей, берущих начало в фовеа и парафовеально у пациентов с центральными друзами диска зрительного нерва.

Таким образом, результаты исследования, представленные в данной главе, показали, что друзы с центральным расположением, в отличие от периферического:

- отличаются большим объемом;
- расположены преимущественно в средних слоях преламинарной части диска зрительного нерва;
- сопровождаются изменением диаметра прилежащих ретинальных вен;
- сопровождаются значительным снижением кровотока в поверхностном ретинальном сплетении;
- приводят к снижению объема комплекса ганглиоцитов;

- приводят к уменьшению разрешающей способности глаза – снижению остроты зрения, световой и контрастной чувствительности;
- сопровождаются снижением функциональной активности сетчатки на уровне внутренних слоев и ее ишемией.

4.2. Разработка классификационных критериев друз диска зрительного нерва

Существующие на сегодняшний день классификации позволяют разделить друзы по глубине залегания, и степени их рефлективности по данным ОКТ, но в то же время не отражают степень структурно-функциональных изменений зрительной системы у детей с друзами диска зрительного нерва, что и обусловило необходимость разработки новых критериев, учитывающих полученные в ходе работы результаты.

4.2.1. Концептуальная схема структурно-функциональных изменений органа зрения у детей с центральными и периферическими друзами диска зрительного нерва

Представленные результаты послужили основой для разработки концептуальной схемы структурно-функциональных изменений органа зрения у детей с центральными и периферическими друзами диска зрительного нерва (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Концептуальная схема структурно-функциональных изменений у детей с центральными и периферическими друзами диска зрительного нерва

Из представленной схемы видно, что центрально расположенные друзы оказывают патогенное, вероятнее всего, компрессионное действие на слой нервных волокон диска зрительного нерва и на ретинальные сосуды, что приводит к изменению диаметра вен сетчатки, снижению плотности капилляров в поверхностном ретинальном сплетении и формированию ретинальной ишемии. В целом это обуславливает значительные потери объема ганглиозных клеток сетчатки и снижение основных зрительных функций.

При периферическом расположении друз выявленные изменения носят локальный характер, механизм формирования которых можно объяснить

непосредственным компрессионным воздействием друзы на аксоны ганглиозных клеток.

4.2.2. Классификационные критерии друз диска зрительного нерва

Из представленных выше результатов видно, что локализация друз может являться прогностическим критерием снижения зрительных функций (в некоторых случаях значительного) у пациентов детского возраста, что обуславливает необходимость расширения существующей клинической классификации А.М. Водовозова [8], согласно которой, на сегодняшний день, друзы разделяют по глубине залегания на поверхностные (явные), глубокие, скрытые и ампутированные, и добавить следующие классификационные категории (Таблица 22).

Таблица 22. 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

Правомерность введения классификационных категорий «центральные» и «периферические» друзы диска зрительного нерва можно проиллюстрировать следующими клиническими примерами.

Клинический пример 1.

Пациент К., 12 лет. Обратился в отделение охраны зрения детей ИФ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» с жалобами на снижение зрения обоих глаз.

При проведении офтальмологического исследования выявлены округлые белесоватые включения на поверхности диска зрительного нерва.

Выставлен предварительный диагноз: миопия слабой степени обоих глаз, друзы диска зрительного нерва. Диагноз подтвержден данными ультразвукового исследования – выявлены плотные включения малого размера в ткани диска зрительного нерва.

Острота зрения обоих глаз 0,4, с коррекцией sph (-) 1,5 = 1,0

Данные пульсар-периметрии: MS=29,3, MD=-1,4, pSLV=1,4.

По данным оптической когерентной томографии друзы располагаются периферически – рядом с ретинальными сосудами, и при этом не изменяют их ход и калибр. При проведении оптической когерентной томографии/ангиографии дефектов в капиллярах поверхностного ретинального сплетения в центральном отделе и радиальных перипапиллярных капилляров выявлено не было (Таблица 23).

Клинический пример 2.

Пациент Ч., 13 лет.

Обратился в отделение охраны зрения детей ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» с жалобами на снижение зрения обоих глаз.

Острота зрения обоих глаз составила 0,5 с коррекцией sph (-) 2,5=1,0

При офтальмоскопии выявлены округлые белесоватые включения на поверхности диска зрительного нерва, изменяющие ход прилегающих ретинальных сосудов и калибр ретинальных вен.

Выставлен предварительный диагноз: друзы диска зрительного нерва, миопия слабой степени обоих глаз. Диагноз подтвержден данными

ультразвукового исследования, выявлены плотные включения крупного размера в ткань диска зрительного нерва.

Данные пульсар-периметрии: MS=22,5, MD=2,5, pSLV=3,0.

Выявлено расширение границ слепого пятна и веерообразные скотомы по ходу нервных волокон, входящих в диск зрительного нерва в проекции друз.

По данным ОКТ друзы расположены центрально – под ретинальными сосудами, ход и калибр которых изменены.

При проведении оптической когерентной томографии/ангиографии выявлены зоны гипо- и неперфузии на уровне поверхностного ретинального сплетения в центральном отделе сетчатки и радиальных перипапиллярных капилляров.

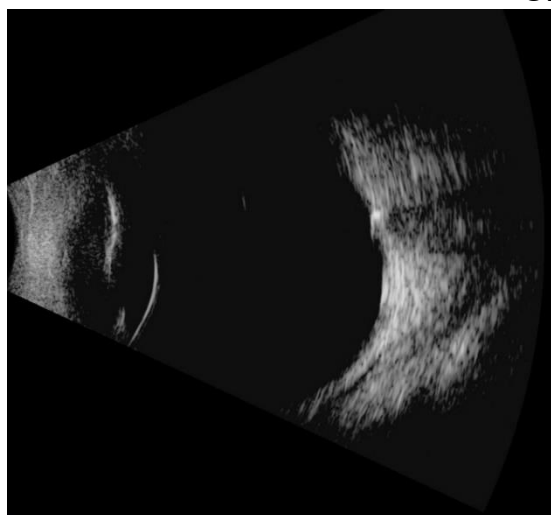
Результаты обследования обоих пациентов представлены в таблице 23.

Таблица 23. Клиническая характеристика выявленных изменений у пациентов с периферическим и центральным положением друз

Пациент К., 12 лет.
Периферические друзы

Пациент Ч., 13 лет.
Центральные друзы

Эхограмма

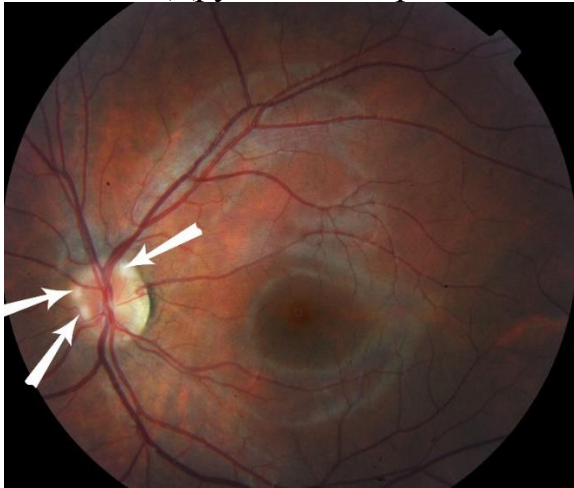


Мелкие акустически плотные включения в проекции головки зрительного нерва

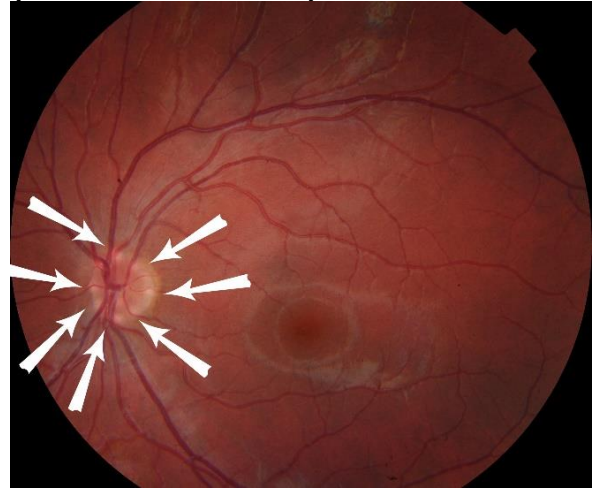


Крупные акустически плотные включения в проекции головки зрительного нерва

Офтальмоскопическая картина
Друзы диска зрительного нерва обозначены стрелками

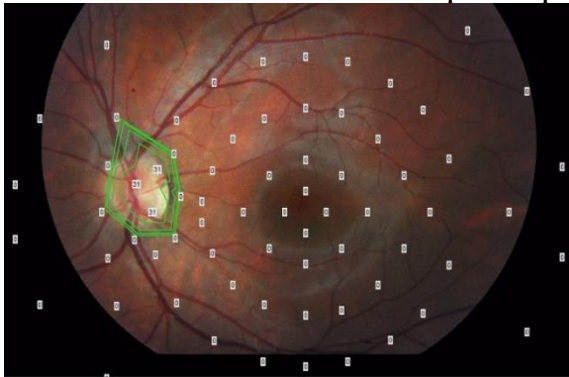


Ход сосудов не изменен

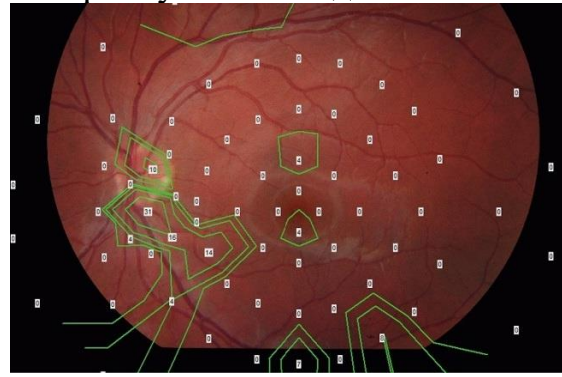


Ход сосудов и калибр ретинальных вен изменен

Наложение периметрии на картину глазного дна



Расширение границ слепого пятна



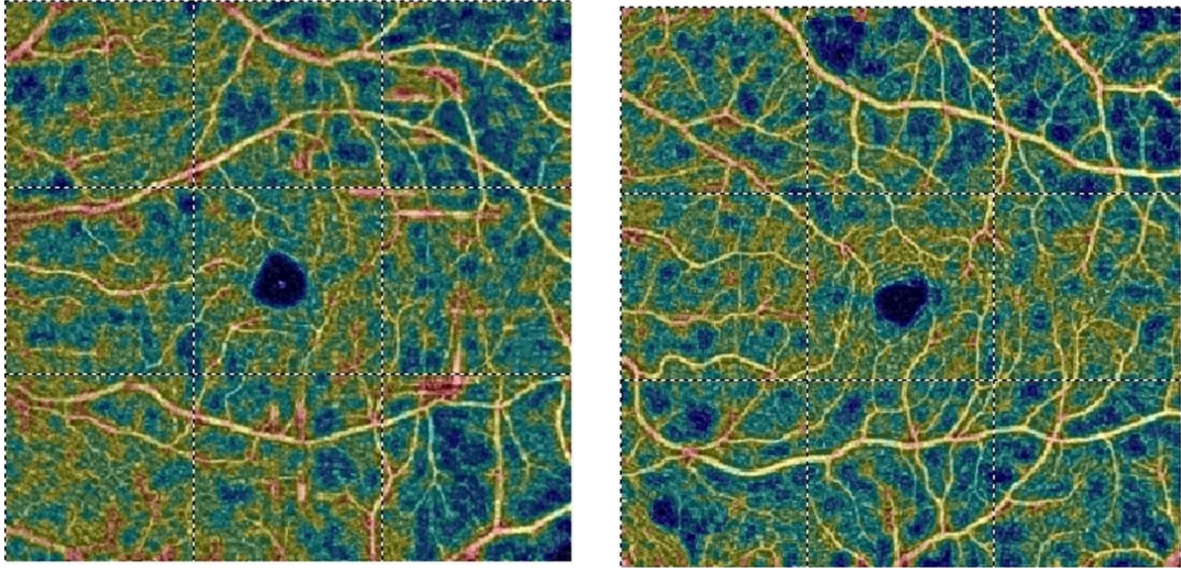
Расширение границ слепого пятна, веерообразные скотомы

Периметрические индексы (пульсар)

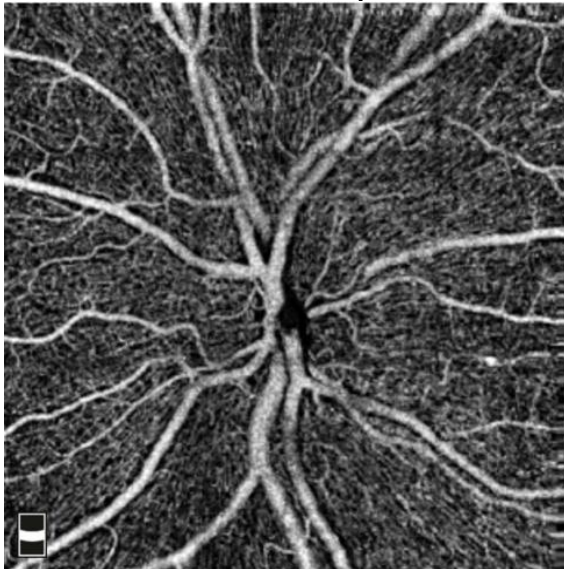
30°	
MS [dB]:	29.3
MD [< 2.0 dB]:	-1.4
sLV [< 2.5 dB]:	1.4

30°	
MS [src]:	22.5
MD [< 2.0 src]:	2.5
sLV [< 2.5 src]:	3.0

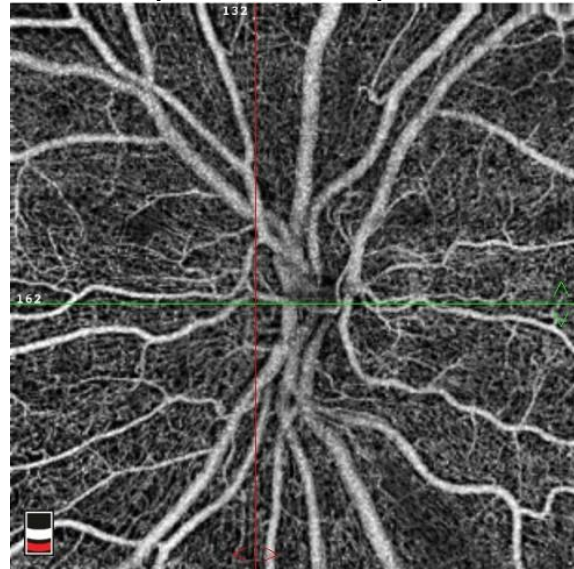
Состояние капилляров поверхностного ретинального сплетения



Состояние радиальных перипапиллярных капилляров

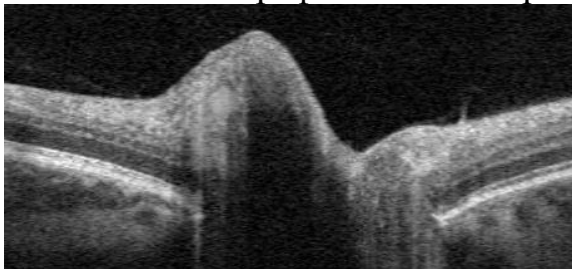


Дефектов перфузии нет



Участки сниженной перфузии

Томографическое изображение диска зрительного нерва



Друза 1 типа по К.М. Lee



Друза 1 типа по К.М. Lee

Нейроглиальный индекс b/a

1,54

1,34

Амплитуда b-волны скотопической ЭРГ (μV)	
390,15	276,21

Амплитуда 4 пика осцилляторных потенциалов (μV)	
25,66	19,59

Клинический пример 3. Осложненные центральные друзы.

Пациент Е., 13 лет.

Обратился в отделение охраны зрения детей ИФ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» с жалобами на снижение зрения обоих глаз.

Острота зрения обоих глаз составила 0,6 с коррекцией sph (-) 2,25 = 0,8

После проведения стандартного офтальмологического исследования был выставлен предварительный диагноз: миопия слабой степени обоих глаз, друзы диска зрительного нерва обоих глаз, перипапиллярное кровоизлияние справа, невус хориоидеи слева.

Во время ультразвукового исследования были выявлены плотные «гигантские» включения в ткань диска зрительного нерва.

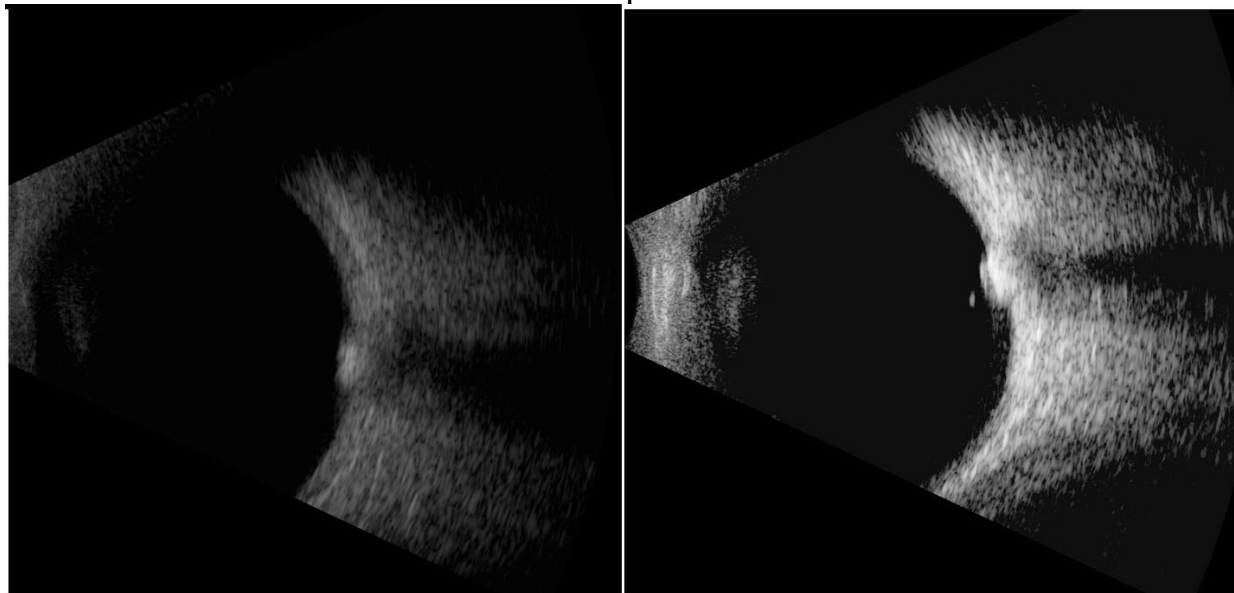
При проведении компьютерной периметрии выявлено расширение границ слепого пятна и веерообразные скотомы по ходу нервных волокон, входящих в диск зрительного нерва в проекции друз. Периметрические индексы изменены значительно: правый глаз – MS=18,9, MD=10,0, pSLV=5,5, левый – MS=4,6, MD=24,4, pSLV=6,4.

По данным ОКТ диска зрительного нерва – множественные включения определялись практически во всех слоях ткани головки зрительного нерва, окружали как центральный сосудистый пучок, так и сосуды после разделения на ретинальные ветви.

При проведении оптической когерентной томографии/ангиографии выявлены обширные зоны гипо- и неперфузии на уровне поверхностного ретинального сплетения в центральном отделе сетчатки и радиальных перипапиллярных капилляров. Результаты исследования представлены в таблице 24.

Таблица 24. Результаты исследования обоих глаз пациента с центральными друзами, осложненными перипапиллярным кровоизлиянием справа

Эхограмма



Гигантские акустически плотные включения в проекции головки зрительного нерва

Офтальмоскопическая картина

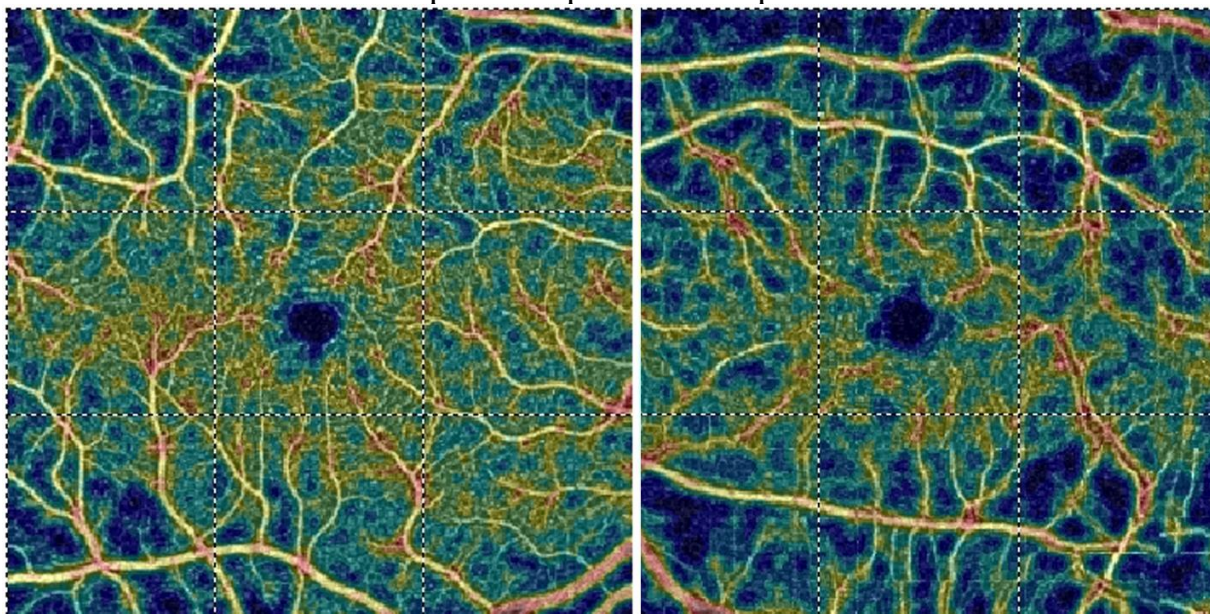


Ход сосудов и калибр ретинальных вен имеют значительные изменения. Кровоизлияние справа обозначено красной стрелкой

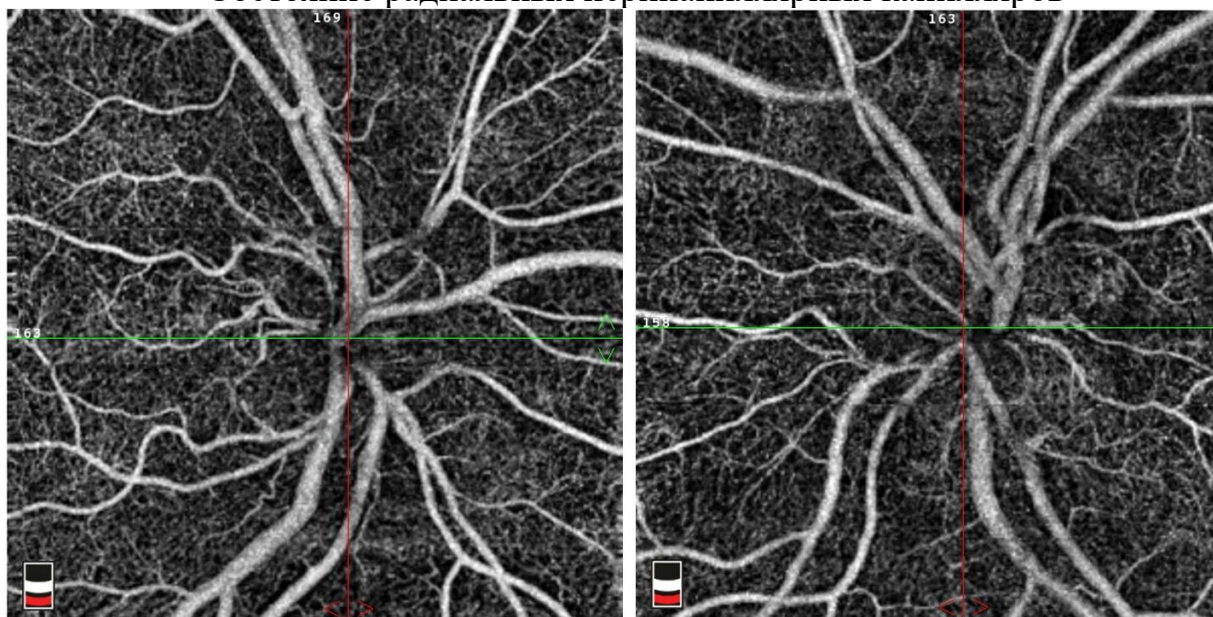
Периметрические индексы (пульсар)

30°		30°	
MS [dB]:	18.9	MS [dB]:	4.6
MD [< 2.0 dB]:	10.0	MD [< 2.0 dB]:	24.4
sLV [< 2.5 dB]:	5.5	sLV [< 2.5 dB]:	6.4

Состояние капилляров поверхностного ретинального сплетения

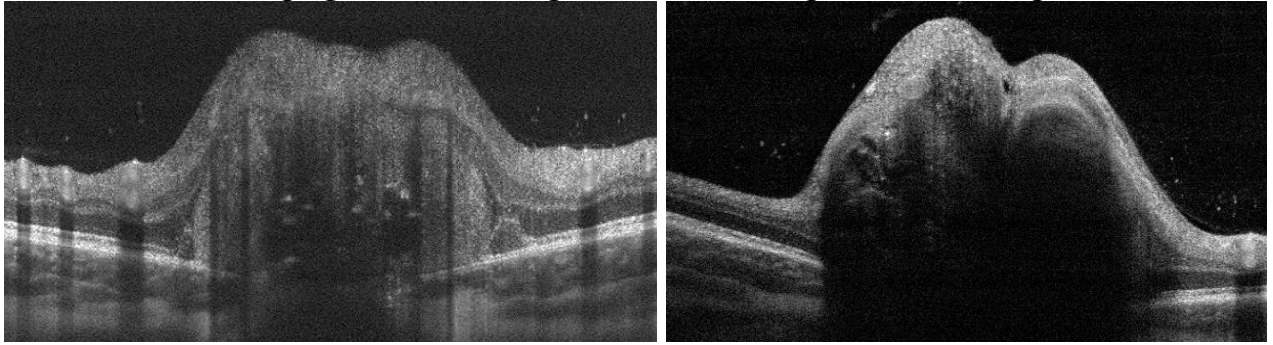


Состояние радиальных перипапиллярных капилляров



Участки сниженной перфузии обоих глаз и фокальной неперфузии слева (12 и 2 ч)

Томографическое изображение диска зрительного нерва



Друзы 2 типа по К.М. Lee

Друзы 2 типа по К.М. Lee

Нейроглиальный индекс b/a

1,21

1,22

Амплитуда b-волны скотопической ЭРГ (μV)

170,22

198,13

Амплитуда 4 пика осцилляторных потенциалов (μV)

12,2

13,01

4.3. Алгоритм диагностики друз диска зрительного нерва у детей

Представленная классификация и результаты, полученные в ходе исследования, легли в основу алгоритма диагностики и мониторинга пациентов с друзами ДЗН (Рисунок 32).



Рисунок 32 – Алгоритм диагностического обследования пациентов с проминенцией диска зрительного нерва с подозрением на глубокие друзы

При поверхностном расположении друз их скрининговая диагностика возможна при прямой офтальмоскопии. Стушеванность границ диска зрительного нерва, его проминенция, особенно в сочетании с необъяснимым снижением остроты зрения, требует проведения b-сканирования через плоскую часть цилиарного тела, что позволяет визуализировать друзы, расположенные в средних и глубоких слоях преламинарной части диска зрительного нерва и исключить или предположить наличие внутричерепной гипертензии. Применение разработанной шкалы позволяет на данном этапе оценить размеры друз относительно размеров диска зрительного нерва.

ОКТ с использованием протокола Retina Map или его аналогов и разработанной шкалы необходима для определения объема, глубины залегания друз и их расположения относительно ретинальных сосудов, а также оценки изменения комплекса ганглиозных клеток сетчатки.

ОКТ-ангиография должна применяться в рамках углубленной диагностики гемодинамических изменений.

Компьютерную периметрию предпочтительно проводить в режиме пульсар, позволяющем изолированно оценить состояние М-ганглиоцитов и выявить ранние изменения контрастной и пространственной чувствительности.

Оценка данных электрофизиологических исследования позволяет объективно оценить степень ишемизации и функциональных нарушений сетчатки и зрительного нерва. Наиболее информативными являются амплитудные показатели b-волны скотопической ЭРГ, поздних осцилляторных потенциалов, нейроглиального индекса.

Таким образом, на основании проведенных исследований были выявлены особенности и 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.

В целом, результаты, представленные в работе, показали возможность увеличения объема и степени эхогенности друз по данным b-сканирования и уровня рефлективности по данным ОКТ у детей с возрастом, то есть прогрессивное течение данного заболевания. Это обуславливает необходимость планового динамического наблюдения за данными пациентами, а при центральном расположении друз относительно ретинальных сосудов и проведения активных лечебных мероприятий, направленных на:

- 1) компенсацию измененного соматического статуса, который может являться триггером формирования гиалиново-капельной дистрофии (друзы);
- 2) снижение компрессионной нагрузки на ретинальную ткань и улучшение регионарной гемодинамики.

Заключение

По данным как зарубежной, так и отечественной литературы, в совокупной популяции друзы диска зрительного нерва встречаются до 3,4% случаев, а у детей с кардио-метаболическим синдромом частота встречаемости может достигать до 80%. Известно, что друзы представляют собой скопления мукополисахаридов, способных к кальцификации и увеличению объема с течением времени, то есть клиническая картина друз способна меняться.

Н. Lauber (1921) наблюдал несколько семейных случаев друз диска зрительного нерва и сделал предположение о наследственном характере данного заболевания. А исследованиями, проведенными М.О. Tso (1981), R.J. Antcliff и D.J. Spalton (1999), у пациентов с друзами были выявлены такие аномалии как трифуркации артериол на диске зрительного нерва или в перипапиллярной зоне, либо наличие цилиоретинальных сосудов и отсутствие физиологической экскавации. Кроме того, были и существуют и иные теории формирования друз. Так, М.Д. Sanders (1970) и Т. Spencer (1978) связывали их появление с нарушением аксоплазматического транспорта, а Н.С. Boldt (1991) и D. Browning (2005) – с внутриклеточным и митохондриальным кальцинозом.

Диагностика друз, как правило, сводится к констатации факта их наличия без учета структурных изменений сетчатки, зрительного нерва и зрительных функций. Вместе с тем, ряд авторов указывает на возможность развития при наличии друз различных серьезных осложнений, таких как перипапиллярные кровоизлияния (в том числе массивные), перипапиллярные субретинальные неоваскулярные мембраны, интравитреальная экстравазация плазмы крови, повреждение пигментного эпителия в макуле и в проекции папилломакулярного пучка, а также развитие передней ишемической нейрооптикопатии, сопровождающихся значительным и часто необратимым снижением остроты зрения.

Общепринятая на сегодняшний день классификация А.М. Водозова (1986) разделяет друзы по глубине залегания, а классификация К.М. Lee (2018) –

по степени рефлексивности на оптической когерентной томографии. К сожалению, ни одна классификация не учитывает возможное влияние друз на изменение зрительных функций.

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.

Все это определило актуальность и цель работы: разработать дифференциально-диагностические и классификационные критерии друз диска зрительного нерва в зависимости от их положения относительно ретинальных сосудов и изменения зрительных функций.

В рамках представленной работы с целью определения частоты встречаемости друз у детей и подростков на первом этапе обследовано 1640 школьников, 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, мальчики : девочки = 1:1,2, средний возраст $8,2 \pm 1,21$ года; старшего школьного возраста – 889, мальчики : девочки = 1:2,1, средний возраст $15,8 \pm 0,9$ года. Скрининг проводился по данным визометрии и b-сканирования с установкой датчика в проекции плоской части цилиарного тела.

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.

Из пациентов, представленных выше, были сформированы 4 группы исследования: 2 клинические группы – дети младшего школьного возраста (30 человек) и дети старшего школьного возраста (60 человек) с друзами диска зрительного нерва, и 2 группы контроля, которые были сформированы из здоровых детей, соответствовавших детям клинических групп по возрасту и полу.

Третий этап исследования обусловлен необходимостью установления взаимосвязи между изменением зрительных функций и топографическим расположением друз относительно ретинальных сосудов. С этой целью были сформированы следующие клинические группы. Группа с периферическим расположением друз представлена 58 пациентами, средний возраст которых составил $12,4 \pm 2,1$ года, мальчики : девочки = 1:1,2. Группа с центральным расположением друз, в которую были включены 32 пациента, средний возраст $13,1 \pm 1,7$ года, мальчики: девочки = 1:1,3. Группа контроля была сформирована из детей 3 и 4 контрольных групп, что составило 46 человек, средний возраст $12 \pm 2,1$ года, мальчики : девочки = 1:1,4.

В комплекс обследования пациентов включены методы, позволяющие наиболее полно оценить структурные изменения нейроретинальной ткани, зрительных функций и регионарной гемодинамики. Так, в оценке офтальмологического статуса использовались стандартные методы диагностики (визометрия, рефрактометрия, стандартная автоматизированная периметрия, тонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия) и дополнительные, включающие ультразвуковое b-сканирование, проводимое по оригинальной методике с использованием разработанной шкалы для определения размера друз, ОКТ: протокол Retina Map для оценки объема диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки, протокол Radial Lines с использованием разработанной шкалы для оценки глубины залегания друз, ОКТА для оценки показателей кровотока в капиллярах поверхностного и глубокого ретинального сплетения, радиальных перипапиллярных капиллярах и состояния ретинальных сосудов в режиме исследования фронтальных сканов EnFace. Кроме этого, с целью выявления наиболее ранних изменений поля зрения была использована периметрия с предъявлением мерцающего стимула (пульсар), электроретинография и регистрация зрительных вызванных корковых потенциалов, проводимые по стандарту, предложенному Международным обществом клинической электрофизиологии зрения ISCEV.

В результате первого, скринингового, этапа исследования друзы были выявлены в 7,14% случаев от числа обследованных школьников: у детей младшего школьного возраста друзы встречались в 6,65% случаев, а у детей старшего школьного возраста уже в 7,53% случаев. То есть частота встречаемости друз умеренно возрастала с возрастом пациентов и в целом несколько превышала литературные данные, что требует дальнейшего изучения. Кроме того, у трети пациентов с друзами была выявлена такая сопутствующая патология как эссенциальная артериальная гипертензия, ожирение, аллергические реакции, заболевания органов пищеварения и др.

На следующем этапе проводился сравнительный анализ выявленных изменений зрительной системы у пациентов с друзами диска зрительного нерва младшего и старшего школьного возраста. У детей старшего школьного возраста установлено умеренное увеличение степени экзогенности друз по сравнению с младшей возрастной группой, что, возможно, связано с постепенной кальцификацией мукополисахаридных депозитов. Применение разработанной шкалы для определения относительного размера друз показало, что у детей обеих возрастных групп распределение друз по размеру было сопоставимо: в каждом втором случае наблюдались друзы среднего размера, малые и большие – у каждого четвертого пациента.

Комплексный анализ ОКТ, включающий в себя различные протоколы сканирования и разработанную шкалу, предназначенную для определения глубины залегания друз, позволил установить, что у детей младшего и старшего школьного возраста друзы преимущественно располагаются в носовом квадранте диска зрительного нерва, в глубоких и средних слоях его преламинарной части.

У всех пациентов младшего школьного возраста и подавляющем большинстве случаев (96,7%) старшего школьного возраста друзы хоть и не имели выраженной высокорекфлексивной границы, их внутренняя рефлективность была высокой, то есть они представляли собой друзы первого типа по К.М. Lee. У 2 пациентов старшей возрастной группы друзы, напротив, имели высокорекфлексивную границу и значительно сниженную внутреннюю

рефлективность, что позволило отнести их к друзьям второго типа по К.М. Lee (2018).

Исследование в протоколе Retina Map, примененном к диску зрительного нерва, выявило умеренное, но достоверное увеличение объема преламинарной части зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки у пациентов с друзьями.

Анализ сканов в режиме EnFace ОКТА позволил четко дифференцировать друзья по их расположению относительно ретинальных сосудов оценить изменение калибра артерий и вен. В 35,5% случаев друзья находились в непосредственной близости к ретинальным сосудам и/или центральному сосудистому пучку, при этом отмечалось изменение хода сосуда и его деформация в виде увеличения диаметра прилежащей к друзе вены в проксимальном направлении. Такое положение друзья было обозначено нами как центральное.

В 64,5% случаев друзья располагались по краю диска зрительного нерва, изменения сосудов отсутствовали, и даже в случае расположения друзья в непосредственной близости от сосуда его ход и калибр не менялись. Такие друзья верифицировались как «периферические».

Дальнейший анализ состояния комплекса ганглиозных клеток сетчатки показал увеличение фокальных и глобальных потерь ганглиоцитов по сравнению с группой контроля вне зависимости от возраста пациентов, что свидетельствует о наличии патологических структурных изменений не только в области диска зрительного нерва, но и во внутренних слоях сетчатки у пациентов с друзьями.

Кроме структурных изменений нейроретинальной ткани, у части детей с друзьями было отмечено снижение остроты зрения до 0,7-0,8, а также значительная вариабельность периметрических индексов. Важно отметить, что при проведении стандартной автоматизированной периметрии значимой разницы показателей у пациентов с друзьями и группой контроля выявлено не было, но в то же время применение пульсар-периметрии показало достоверное снижение периметрических индексов у пациентов обеих клинических групп по сравнению с контролем. Так, средняя чувствительность сетчатки была снижена на 4% в первой

и на 4,5% – во второй клинической группе, значения локальной световой чувствительности были выше значений контрольной группы в 1,5 и 1,9 раза, а отклонение средней чувствительности – в 2 и 3,5 раза соответственно. Это свидетельствует о включении в патологический процесс М-ганглиоцитов, ответственных за восприятие движения и пространственной глубины и более чувствительных к стимулам, практически не отличающимся по контрастности. Как известно, М-ганглиоциты имеют разветвленные рецептивные поля с большим, по сравнению с Р-ганглиоцитами, пулом фоторецепторов. Это обуславливает то, что повреждение даже одной ганглиозной клетки может вызвать более значимые изменения в структуре магноцеллюлярного пути по сравнению с парвоцеллюлярным [1]. Таким образом, предназначенная для оценки М-клеток пульсар-периметрия является наиболее чувствительным методом выявления ранних изменений периметрической картины как при диагностике, например, глаукомы, так и при диагностике и мониторинге друз диска зрительного нерва.

В целом, результаты данного этапа исследования продемонстрировали выраженный полиморфизм структурных и функциональных изменений органа зрения у детей с друзами диска зрительного нерва. Друзы имели значимое различие по размерам, глубине залегания в преламинарной части зрительного нерва, по топографическому соотношению с ретинальными сосудами и изменению диаметра ретинальных вен, различной степени патологических изменений ганглиозного комплекса сетчатки, центрального и периферического зрения.

Для того чтобы определить ключевые факторы, оказывающие наибольшее влияние на изменение зрительных функций у пациентов с друзами диска зрительного нерва, был проведен ROC-анализ. Наилучшее качество модели (AUC 0,913) установлено у взаимосвязи между показателями PMD и «топографическое положение 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 полученных результатов проводился в двух вновь сформированных группах, основным критерием включения в которые было расположение друз относительно ретинальных сосудов.

На основании проведенных исследований не было выявлено значимых различий в плотности друз диска зрительного нерва у пациентов обеих клинических групп, в то же время было установлено, что размер друз при их центральном положении в 1,4 раза ($p=0,013$) превышает значение данного показателя у пациентов с периферическим положением друз.

Оценка глубины залегания друз по данным оптической когерентной томографии показала, что у пациентов с периферическим расположением друзы наиболее часто залегали в средних слоях – в 62,07% случаев, в глубоких – в 37,93%, друзы, расположенные в поверхностных слоях, отсутствовали. У пациентов с центральной локализацией были выявлены все виды залегания друз: 18,8% в поверхностных слоях преламинарной части головки зрительного нерва, в средних – 43,8% и в глубоких – 37,5% случаев.

Исследование объема ткани зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки с помощью протокола Retina Map показало, что у пациентов с центральной локализацией друз определяется увеличение этого показателя в среднем на 11,4% ($p=0,011$), что может быть обусловлено их большим размером по сравнению со значениями, полученными при периферической локализации друз.

При исследовании кровотока в поверхностном и глубоком ретинальном сплетении макулярной области и перипапиллярно с помощью оптической когерентной томографии в «сосудистом» режиме (ОКТА) у пациентов с центральной локализацией друз выявлено значимое уменьшение плотности капилляров поверхностного ретинального сплетения в парафовеальной области и в слое перипапиллярных радиальных капилляров. Соответствующие изменения у

пациентов с периферическими друзами носили умеренный локальный характер и четко соответствовали топографическому расположению друз.

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. Подобной взаимосвязи при периферическом расположении выявлено не было. В целом это позволило разработать концептуальную схему структурно-функциональных изменений органа зрения у детей с друзами диска зрительного нерва.

Установлено, 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.

Кроме того, установлено, что у всех обследованных пациентов с центральным расположением друз кроме структурных изменений ганглиозного комплекса сетчатки наблюдается снижение их функциональной активности и угнетение нейропроекции, на что указывает снижение амплитуды p100 паттерн-ЗВП на крупный и мелкий стимул, и амплитуды N95 паттерн-ЭРГ. При периферическом расположении друз изменения электрофизиологических показателей были минимальными.

Установление 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.

Предложено классифицировать друзы на:

периферические – расположенные в стороне от ретинальных сосудов, прогностически благоприятные, с минимальным изменением зрительных функций;

центральные – расположенные непосредственно под ретинальными сосудами, прогностически неблагоприятные, с выраженным изменением зрительных функций.

Представленная классификация и результаты, полученные в ходе исследования, легли в основу алгоритма диагностики и мониторинга пациентов с друзами ДЗН:

При поверхностном расположении друз их скрининговая диагностика возможна при прямой офтальмоскопии. Стушеванность границ диска зрительного нерва, его проминенция, особенно в сочетании с необъяснимым снижением остроты зрения, требует проведения в-сканирования через плоскую часть цилиарного тела, что позволяет визуализировать друзы, расположенные в средних и глубоких слоях преламинарной части диска зрительного нерва и исключить или предположить наличие внутричерепной гипертензии. Применение разработанной шкалы позволяет на данном этапе оценить размеры друз относительно размеров диска зрительного нерва.

ОКТ с использованием протокола Retina Map или его аналогов и разработанной шкалы необходима для определения объема, глубины залегания друз и их расположения относительно ретинальных сосудов, а также оценки изменения комплекса ганглиозных клеток сетчатки.

ОКТ-ангиография должна применяться в рамках углубленной диагностики гемодинамических изменений.

Компьютерную периметрию предпочтительно проводить в режиме пульсар, позволяющем изолированно оценить состояние М-ганглиоцитов и выявить ранние изменения контрастной и пространственной чувствительности.

Оценка данных электрофизиологических исследования позволяет объективно оценить степень ишемизации и функциональных нарушений сетчатки и зрительного нерва. Наиболее информативными являются амплитудные показатели b-волны скотопической ЭРГ, поздних осцилляторных потенциалов, нейроглиального индекса.

На основании проведенных исследований были выявлены особенности и 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 эхогенности 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 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
- ISO – (International Standards Organization) международная организация по стандартизации
- MD – отклонение средней чувствительности сетчатки по данным стандартной автоматизированной периметрии
- MS – средний показатель световой чувствительности сетчатки по данным стандартной автоматизированной периметрии
- 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
- sLV – локальное изменение чувствительности сетчатки по данным стандартной автоматизированной периметрии
- 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

ПЗО – передне-задний отрезок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ЭРГ – электроретинография

Список литературы

1. Аветисов, С.Э. Офтальмология: Национальное руководство / С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетова, В.В. Нероев и др. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 904 с.
2. Айвазян, С.А. Классификация многомерных наблюдений / С.А. Айвазян, З.И. Бежаева, О.В. Староверов. — М. : Статистика, 1974. — 240 с.
3. Алферова, М.А. Основы прикладной статистики (использование Excel в медицинских исследованиях) : учеб. пособие / М.А. Алферова, И.М. Михалевич, Н.Ю. Рожкова. — Иркутск : ИГИУВ, 2013. — 101 с.
4. Астахов, Ю.С., Доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri) / Ю.С. Астахов, Е.Е. Степанова, В.Н. Бикмуллин // Клиническая офтальмология. — 2001. — № 1. — С. 8.
5. Афифи, А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ / Пер. с англ. А. Афифи, С. Эйзен. — М. : Мир, —1982. — 488 с.
6. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи. Пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2007. — 287 с.
7. Боровиков, В. Статистика: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. Боровиков. — СПб. : Питер, 2001. — 656 с.
8. Водовозов, А.М. Исследование дна глаза в трансформированном свете / А.М. Водовозов. — М. : Медицина, 1986. — 256 с.
9. Григорьев, Д.П. Как образуются друзы минералов? / Д.П. Григорьев. — Природа, — 1947. — № 9. — С. 25-32.
10. Девис, Дж.С. Статистический анализ данных в геологии / Дж.С. Девис. — М. : Недра, 1990. — Т. 1. — 319 с.
11. Жабоедов, Г.Д. Друзы диска зрительного нерва / Г.Д. Жабоедов, Г.А. Тодор, И.М. Разумей // Офтальмологический журнал. — 1996. — № 4. — С. 37-40.
12. Жукова, С.И. Оптическая когерентная томография сетчатки в оценке хориоретинального кровотока у больных с центральной серозной

- хориоретинопатией / С.И. Жукова, А.Н. Злобина, Т.Н. Юрьева и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. —2016. —Т. 15. —№ 4. — С. 39-47.
13. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика : учеб. пособие / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. — СПб. : ФОЛИАНТ, 2003. — 432 с.
14. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс. — М. : Статистика, 1976. — 598 с.
15. Зубарев, А.В. Диагностический ультразвук. Офтальмология : практическое руководство / А.В. Зубарев. — М., 2002. — 116 с.
16. Иойлева, Е.Э., Кабанова, Е.А., Котова, Е.С. Возможности современных методов визуализации в диагностике друз диска зрительного нерва (обзор литературы) / Е.Э. Иойлева, Е.А. Кабанова, Е.С. Котова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — Т. 1. — № 6 (112). — С. 206-209.
17. Иойлева Е.Э., Кабанова Е.А., Котова Е.С. Особенности интракраниальной патологии у пациентов с друзами диска зрительного нерва// Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.- 2016.- Т.21.- №4.- С.1547-1551
18. Кабанова Е.А., Иойлева Е.Э. Неврологические проявления у пациентов с друзами диска зрительного нерва// Практическая медицина.- 2018.-№3 (114).- С.86-89.
19. Кулаичев, А.П. Методы и средства анализа данных в среде Windows и STADIA / А.П. Кулаичев. — М. : Информатика и компьютеры, 1999. — 341 с.
20. Макаров, И.А., Воронков, Ю.И., Асланян, М.Ж. Изменение органа зрения при длительном воздействии микрогравитации / И.А. Макаров, Ю.И. Воронков, М.Ж. Асланян // Физиология человека. — М., 2017. — Т. 43. — № 1. — с 111-120.
21. Ланг, Т.А. Описание статистики в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А.Ланг, М.Сесик. - М. : Практическая медицина. — 2011. — 477с.

22. Михалевич, И.М., Алферова, М.А., Рожкова, Н.Ю. Основы прикладной статистики : учеб. пособие / И.М. Михалевич, М.А. Алферова, Н.Ю. Рожкова. — Иркутск : НЦРВХ СО РАМН, 2012. — Ч. III. — 92 с.
23. Мосин И.М. Аномалии экскавации зрительного нерва: клинические проявления и дифференциальная диагностика // Вестн. офтальмол. — 1999. -№ 5.- С. 10-14.
24. Мосин И.М. Врожденные аномалии зрительного нерва // В кн.: Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Под ред. Шамшиновой А. М. -М., 2001. С. 459 - 510.
25. Мосин И.М. Врожденные аномалии зрительного нерва // В кн.: Зрительные функции и их коррекция у детей. Под ред. Аветисова С. Э., Кащенко Т. П., Шамшиновой А. М. М.: Медицина, 2005. - С. 687 - 752.
26. Патент РФ 576810 от 25.12.2014. Иойлева Е.Э., Кривошеева М. С., Кабанова Е. А. Способ диагностики друз диска зрительного нерва.
27. Патент РФ 0002654783 от 13.07.2017. Иойлева Е.Э., Кабанова Е.А. Способ диагностики друз диска зрительного нерва методом оптической когерентной томографии-ангиографии.
28. Патент РФ 2672391 от 05.10.2017. Иойлева Е.Э., Кабанова Е. А., Бондаренко М. А.. Способ диагностики друз диска зрительного нерва методом оптической когерентной томографии – ангиографии.
29. Рыкун, В.С. Дополнительные ультрасонографические критерии в дифференциальной диагностике застойного и псевдозастойного дисков зрительного нерва / В.С. Рыкун // Вестник офтальмологии. —2006. —№ 4.— С 9-12.
30. Савина, Ю.Н., Юрьева, Т.Н., Щуко, А.Г. и др. Роль метаболических нарушений в формировании друз диска зрительного нерва у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / Ю.Н. Савина, Т.Н. Юрьева, А.Г. Щуко и др. // Современные технологии в офтальмологии. — 2016. — № 3. — С. 199-202.

31. Свердлин, С.М., Чухман, Т.П. Друзы и астроцитомы диска зрительного нерва и сетчатки / С.М. Свердлин, Т.П. Чухман // X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения — 2011»: сб. тез. — М. : Офтальмология. — 2011. — 410 с.
32. Синг, А.Д., Хейден, Б.К. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии. Под ред. А.Н. Амирова / А.Д. Синг, Б.К. Хейден. — М. : МЕДпресс-информ, 2015. — 280 с.
33. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Сравнение трех и более независимых групп с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса в программе STATA / Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. // Экология человека. — 2014. — №6. С. — 55-58
34. Шаимов, Т.Б., Панова, И.Е., Шаимов, Р.Б. и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации / Т.Б. Шаимов, И.Е. Панова, Р.Б. Шаимов и др. // Вестник офтальмологии. — 2015. — № 5. — С. 4-12.
35. Шеремет, Н.Л., Козлова, И.В., Будзинская, М.В. и др. Друзы диска зрительного нерва и глаукома (клинический случай) / Н.Л. Шеремет, И.В. Козлова, М.В. Будзинская и др. // Глаукома: реальность и перспективы. Научно-практическая конференция. — М., 2008. — С. 215-218.
36. Шеремет, Н.Л., Харлап, С.И., Киселева, Т.Н. и др. Друзы диска зрительного нерва. Сообщение первое. Возможности диагностики / Н.Л. Шеремет, С.И. Харлап, Т.Н. Киселева и др. // Вестник офтальмологии. — 2010. — № 2. — С. 8-11.
37. Шпак, А.А. Спектральная оптическая когерентная томография высокого разрешения : атлас / А.А. Шпак. — М. — 2014. — 170 с.
38. Щуко, А.Г., Жукова, С.И., Юрьева, Т.Н. Ультразвуковая диагностика в офтальмологии / А.Г. Щуко, С.И. Жукова, Т.Н. Юрьева. — М.: Офтальмология. — 2013. — 128 с.
39. Электронный учебник StatSoft <http://statsoft.ru>

40. Antcliff, R.J., Spalton, D.J. Are optic disc drusen inherited? / R.J Antcliff, D.J. Spalton // *Ophthalmology*. — 1999. — Vol. 106. — P. 1278-1281.
41. Arbabi, E.M., Fearnley, T.E., Carrim, Z.I. Drusen and the misleading optic disc / E.M. Arbabi, T.E. Fearnley, Z.I. Carrim // *Practical Neurology*. —2010. — Vol. 10. — P. 27-30.
42. Aumiller, M.S. Optic disc drusen: complisctios and management / M.S. Aumiller // *Ophthalmology*. — 2007. — Vol. 78. — P. 10-16.
43. Barry, W.E., Tredici, T.J. Drusen of the optic disc with visual field defect and Marcus Gunn pupillary phenomenon. (Aeromedical Consultation Service case report) / W.E. Barry, T.J. Tredici // *Aerospace Med*. — 1972. — Vol. 43. — P. 203–206.
44. Bassi, S.T., Mohana, K.P. Optical coherence tomography in papilledema and pseudopapilledema with and without optic nerve head drusen / S.T. Bassi, K.P. Mohana // *Indian J. Ophthalmol*. —2014. — Vol. 62. — P. 1146-1151.
45. Bec, P., Adam, P., Mathis, A. et al. Optic nerve head drusen. High-resolution computed tomographic approach / P. Bec, P. Adam, A. Mathis et al. // *Arch. Ophthalmol*. — 1984. — Vol. 102. — P. 680-682.
46. Beck, R.W., Corbett, J.J., Thompson, H.S. et al. Decreased visual acuity from optic disc drusen / R.W. Beck, J.J. Corbett, H.S. Thompson et al. // *Arch. Ophthalmol*. —1985. — Vol. 103. — P. 1155-1159.
47. Bishara, S., Feinsod, M. Visual evoked response as an aid in diagnosing optic nerve head drusen: case report / S. Bishara, M. Feinsod // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. —1980. — Vol. 17. — P. 396-398.
48. Bishara, S, Zelikowitch, A. Pulfrich's phenomenon and drusen of optic nerve head / S. Bishara, A. Zelikowitch // *Ann. Ophthalmol*. —1984. —Vol. 16. —P. 27-29.
49. Boldt, H.C., Byrne, S.F., DiBernardo, C. Echographic evaluation of optic disc drusen / H.C. Boldt, S.F. Byrne, C. DiBernardo // *J. Clin. Neuroophthalmol*. —1991. — Vol. 11. — P. 85-91.
50. Bouchet, G.C., Chabot, J. Fluorographic diagnosis of papillary pseudo-edema related to the presence of hyalin verrucosity of the papilla / G.C. Bouchet, J. Chabot // *Bull. Soc. Ophthalmol. France*. — 1970. — Vol. 70. — P. 1121-1131.

51. Boyce, S.W., Platia, E.V., Green, W.R. Drusen of the optic nerve head / S.W. Boyce, E.V. Platia, W.R. Green // *Ann. Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 10. — P. 695-704.
52. Brodsky M.C., Flattening of the posterior sclera: Hypotony or elevated intracranial pressure? / M.C. Brodsky // *Am. J. Ophthalmol.* — 2004, —Vol. 138 (Iss. 3). — P. 511.
53. Braun, A., Doniger, S.J. Point-of-care ultrasonography for the identification of 2 children with optic disc drusen mimicking papilledema / A. Braun, S.J. Doniger // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2014. — Vol. 30. — P. 505-507.
54. Brodrick, J.D. Drusen of the disc and retinal haemorrhages / J.D. Brodrick // *Br. J. Ophthalmol.* —1973. — Vol. 57, № 5. — P. 299-306.
55. Bronner, A., Payeur, G. Papillary drusen with a tumoral aspect / A. Bronner, G. Payeur // *Bull. Soc. Ophthalmol. France.* — 1970. — Vol. 70. — P. 136-140.
56. Browning, D., Fraser, C. Ocular conditions associated with peripapillary subretinal neovascularization, their relative frequencies, and associated outcomes / D. Browning, C. Fraser // *Ophthalmology.* —2005. — Vol. 112 (6). — P. 1054-1061.
57. Brudet-Wickel, C.L., Van Lith, G.H., Graniewski-Wijnands, H.S. Drusen of the optic disc and occipital transient pattern reversal responses / C.L. Brudet-Wickel, G.H. Van Lith, H. Graniewski-Wijnands // *Doc. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 50. — P. 243-248.
58. Carter, J.E., Merren, M.D., Byrne, B.M. Pseudodrusen of the optic disc. Papilledema simulating buried drusen of the optic nerve head / J.E. Carter, M.D. Merren, B.M. Byrne // *J. Clin. Neuro-Ophthalmol.* —1989. — Vol. 9. — P. 273-276.
59. Cartlidge, N.E., Ng, R.C., Tilley, P.J. Dilemma of the swollen optic disc: a fluorescein retinal angiography study / N.E. Cartlidge, R.C. Ng, P.J. Tilley // *Br. J. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 61. — P. 385-389.
60. Chambers, J.W., Walsh, F.B. Hyaline bodies in the optic discs: report of ten cases exemplifying importance in neurologic diagnosis / J.W. Chambers, F.B. Walsh // *Brain.* —1951. — Vol. 74. — P. 95-108.

61. Chamlin, M., Davidoff, L. Drusen of the optic disc / M. Chamlin, L. Davidoff // *Am. J. Ophthalmol.* — 1952. — Vol. 35. — P. 1599-1605.
62. Chang, A., Flaherty M. Disc drusen: a headache for child and clinician / A. Chang, M. Flaherty // *Aust., NZ J. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 24. — P. 381-384.
63. Chang, M.Y., Pineles, S.L. Optic disc drusen in children / M.Y. Chang, S.L. Pineles // *Surv. Ophthalmology.* — 2016. — Vol. 61 (6). — P. 745-758.
64. Chercota, V. Computed tomographic aspects in drusen of the optic papilla / V. Chercota // *Oftalmologia.* — 1994. — Vol. 38. — P. 234-238.
65. Cibis, P. Zur Klinik und Anatomie der Drusenbildungen der Papilla und der Kombination derselben mit einem Melanosarkom der Aderhaut / P. Cibis // *Klin. Monatsbl Augenheilkd.* — 1940. — Vol. 105. — P. 78-88.
66. Cohen, D.N. Drusen of the optic disc and the development of field defects / D.N. Cohen // *Arch. Ophthalmol.* — 1971. — Vol. 85. — P. 224-226.
67. Daily, M.J., Smith, J.L., Dickens, W. Giant drusen (astrocytic hamartoma) of the optic nerve seen with computerized axial tomography / M.J. Daily, J.L. Smith, W. Dickens // *Am. J. Ophthalmol.* — 1976. — Vol. 81. — P. 100-101.
68. Dannheim, F., Guthoff, R., Buurman, R. Diagnosis of drusen of the optic papilla / F. Dannheim, R. Guthoff, R. Buurman // *Fortschr. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 81. — P. 168-169.
69. De Schweinitz, G.E. Hyaline bodies (Drusen) in the nervehead / G.E. De Schweinitz // *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* — 1892. — Vol. 6. — P. 349.
70. Delas, B., Almudí, L., Carreras, A. et al. Bilateral choroidal neovascularization associated with optic nerve head drusen treated by antivascular endothelial growth factor therapy / B. Delas, L. Almudí, A. Carreras et al. // *Clin. Ophthalmol.* — 2012. — Vol. 6. — P. 225-230.
71. Edwards, M.K., Buncic, J.R., Harwood-Nash, D.C. Case report. Optic disk drusen / M.K. Edwards, J.R. Buncic, D.C. Harwood-Nash // *J. Computer Assist. Tomog.* — 1982. — Vol. 6. — P. 383-384.

72. Elsas, T., Stovring, J. Drusen of the optic nerve papilla. Diagnosis by orbital CT / T. Elsas, J. Stovring // *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening*. — 1987. — Vol. 107. — P. 1885–1886.
73. Erkkila, H. Optic disc drusen in children / H. Erkkila // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1973. — Vol. 189. — P. 1-7.
74. Erkkila, H. Clinical appearance of optic disc drusen in childhood / H. Erkkila // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1975. — Vol. 193. — P. 1-18.
75. Erkkila, H. Optic disc drusen in children / H. Erkkila // *Acta Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 129 (Suppl.). — P. 3-44.
76. Fanti, A., Gatti, M., Tosti, G. et al. Central vision impairment from optic disk drusen in the young / A. Fanti, M. Gatti, G. Tosti et al. // *Metab. Pediatr. Systemic Ophthalmol.* — 1990. — Vol. 13. — P. 85-87.
77. Flores-Rodriguez, P., Gili, P., Martin-Rios, M.D. Sensitivity and specificity of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography in differentiating optic nerve head drusen and optic disc oedema / P. Flores-Rodriguez, P. Gili, M.D. Martin-Rios // *Ophthalmic Physiol. Opt.* — 2012. — Vol. 32. — P. 213–221.
78. Floyd, M., Katz, B., Digre, K. Measurement of the scleral canal using optical coherence tomography in patients with optic nerve drusen / M. Floyd, B. Katz, K. Digre // *Am. J. Ophthalmol.* — 2005. — Vol. 139 (4). — P. 664-669.
79. Föttsch, R., Frühauf, A., Fabricius, E-M. Zur Klinik der Drusenpapille / R. Föttsch, A. Frühauf, E-M. Fabricius // *Folia Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 3. — P. 12-7.
80. Föttsch, R. Problems in the etiology, pathogenesis and clinical significance of drusen (hyalin bodies) of the optic disk / R. Föttsch // *Psych. Neurol. Med. Psychol.* — 1970. — Vol. 22. — P. 223-227.
81. Francois, J., Verriest, G. Les druses de la papille / J. Francois, G. Verriest // *Ophthalmologica.* — 1958. — Vol. 136. — P. 289-325.
82. Francois, P. Les verrucosites hyalines de la papille / P. Francois // *Annales d'Oculistique.* — 1949. — Vol. 182. — P. 249-278.

83. Frangie, J.P., Nepomnyaschy, N. Visual field loss and a relative afferent pupillary defect in a patient with optic nerve head drusen / J.P. Frangie, N. Nepomnyaschy // *J. Ophthalmol. Nurs. Technol.* — 1991. — Vol. 10. — P. 194-200.
84. Friedman, A.H., Beckerman, B., Gold, D.H. et al. Drusen of the optic disc / A.H. Friedman, B. Beckerman, D.H. Gold et al. // *Surv. Ophthalmol.* — 1977. — Vol. 21. — P. 373-390.
85. Friedman, A.H., Gartner, S., Modi, S.S. Drusen of the optic disc. A retrospective study in cadaver eyes / A.H. Friedman, S. Gartner, S.S. Modi // *Br. J. Ophthalmol.* — 1975. — Vol. 59. — P. 413-421.
86. Friedman, A.H., Henkind, P., Gartner, S. Drusen of the optic disc. A histopathological study / A.H. Friedman, P. Henkind, S. Gartner // *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* — 1975. — Vol. 95. — P. 4-9.
87. Frisen, L., Scholdstrom, G., Svendsen, P. Drusen in the optic nerve head. Verification by computerized tomography / L. Frisen, G. Scholdstrom, P. Svendsen // *Arch. Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 96. — P. 611-614.
88. Gellrich, M.M., Neumaier, S., Auw-Haedrich, C. et al. Retinal ganglion cell layer and visual function in a patient with optic disc drusen / M.M. Gellrich, S. Neumaier, C. Auw-Haedrich et al. // *Graefes Arch. Clin.Exp. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 236. — P. 904-915.
89. Giarelli, L., Ravalico, G., Saviano, S. et al. Optic nerve head drusen: histopathological considerations – clinical features / L. Giarelli, G. Ravalico, S. Saviano et al. // *Metabol. Pediatr. Systemic. Ophthalmol.* — 1990. — Vol. 13. — P. 88-91.
90. Goh, Y.W., Buller, A. Do Optic Disc Drusen Cause Unilateral Nyctalopia? / Y.W. Goh, A. Buller // *Case reports in ophthalmology.* — 2010. — Vol. 10. — P. 77-79.
91. Green, W.R., Chan, C.C., Hutchins, G.M., et al. Central retinal vein occlusion: a prospective histopathologic study of 29 eyes in 28 cases / W.R. Green, C.C. Chan, G.M. Hutchins et al. // *Retina.* — 1981. — Vol. 1. — P. 27-55.

92. Grippo, T.M., Rogers, S.W., Tsai, J.C. Optic Disc Drusen. Practical implications and management / T.M. Grippo, S.W. Rogers, J.C. Tsai // *Glaucoma today*. — 2012. — Jan/Feb. — P. 19-24.
93. Grover, S., Fishman, G.A., Brown, J. Jr. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa / S. Grover, G.A. Fishman, J. Brown Jr. // *Ophthalmology*. — 1997. — Vol. 104. — P. 295-298.
94. Hayreh, S.S. Management of ischemic optic neuropathies / S.S. Hayreh // *Indian J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 59 (2). — P. 123-136.
95. Hedges, T.R.D., Pozzi-Mucelli, R., Char, D.H. et al. Computed tomographic demonstration of ocular calcification correlations with clinical and pathological findings / T.R.D. Hedges, R. Pozzi-Mucelli, D.H. Char et al. // *Neuroradiology*. — 1982. — Vol. 23. — P. 15-21.
96. Hirschberg, J., Cirincione, G. Über Drusen in Sehnervenkopf / J. Hirschberg, G. Cirincione // *Cbl. Prakt. Augenheilkd.* — 1891. — Vol. 15. — P. 166-168.
97. Hoover, D.L., Robb, R.M., Petersen, R.A. Optic disc drusen in children / D.L. Hoover, R.M. Robb, R.A. Petersen // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. — 1988. — Vol. 25. — P. 191-195.
98. Hoyt, W.F., Pont, M.E. Pseudopapilledema: anomalous elevation of optic disk. Pitfalls in diagnosis and management / W.F. Hoyt, M.E. Pont // *JAMA*. — 1962. — Vol. 181. — P. 191-196.
99. Huber, A. Augensymptome bei Hirntumoren / A. Huber. — Bern; Stuttgart, 1956. — P. 158-160.
100. Huber, A. Eye signs and symptoms in brain tumors / A. Huber. — St. Louis, 1976. — 149 p.
101. Irnberger, T. Diagnosis and differential diagnosis of drusen of the optic papilla with special reference to computed tomography / T. Irnberger // *Fortschritte auf dem Gebiete der Roentgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. — 1984. — Vol. 141. — P. 136-139.

102. Johnson, L.N., Diehl, M.L., Hamm, C.W. et al. Differentiating optic disc edema from optic nerve head drusen on optical coherence tomography / L.N. Johnson, M.L. Diehl, C.W. Hamm et al. // Arch. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 127. — P. 45-49.
103. Jonas, J.B., Gusek, G.C., Guggenmoos-Holzmann, I. et al. Optic nerve head drusen associated with abnormally small optic discs / J.B. Jonas, G.C. Gusek, I. Guggenmoos-Holzmann et al. // Int. Ophthalmol. — 1987. — Vol. 11. — P. 79-82.
104. Kamin, D.F., Hepler, R.S., Foos, R.Y. Optic nerve drusen / J.B. Jonas, G.C. Gusek, I. Guggenmoos-Holzmann et al. // Arch. Ophthalmol. — 1973. — Vol. 89. — P. 359-362.
105. Kelley, J.S. Autofluorescence of drusen of the optic nerve head / J.S. Kelley // Arch. Ophthalmol. — 1974. — Vol. 92. — P. 263-264.
106. Kiegler, H.R. Comparison of functional findings with results of standardized echography of the optic nerve in optic disk drusen / H.R. Kiegler // Wien Klin. — 1995. — Vol. 107. — P. 651-653.
107. Knight, C.L., Hoyt, W.F. Monocular blindness from drusen of the optic disk / C.L. Knight, W.F. Hoyt // Am. J. Ophthalmol. — 1972. — Vol. 73. — P. 890-892.
108. Kurus, E., Kurus, C. The histological picture of drusen on the optic disc / E. Kurus, C. Kurus // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 1973. — Vol. 163. — P. 683-699. Vol. —
109. Kurz-Levin, M.M., Landau, K. A comparison of imaging techniques for diagnosing drusen of the optic nerve head / M.M. Kurz-Levin, K. Landau // Arch. Ophthalmol. — 1999. — Vol. 117. — P. 1045-1049.
110. Lee, K.M. et al. Differentiation of Optic Nerve Head Drusen and Optic Disc Edema with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography / Lee, K.M. // Ophthalmology. — Vol. 118. — P. 971-7. 10
111. Lee K.M. et al. Morphologic characteristics of optic nerve head drusen on spectral-domain optical coherence tomography / Lee K.M. // Am. J. Ophthalmol, — 2013. — Jun; Vol. 155. — P. 1139-1147;

112. Lee KM, Hwang JM, Woo SJ. Hemorrhagic complications of optic nerve head drusen on spectral domain optical coherence tomography / Lee KM, Hwang JM, Woo SJ. // *Retina*. – 2014. – P. 1142–1148
113. Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Author reply to letter to the editor entitled "Disc drusen" / Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. // *Ophthalmology*. – 2012, Vol. – 119 – P 652–653;
114. Lee KM, Woo SJ, Hwang J-M (2018) Factors associated with visual field defects of optic disc drusen / Lee KM, Woo SJ, Hwang J-M // *PLoS ONE* 13(4)
115. Lansche, R.K., Rucker, C.W. Progression of defects in visual fields produced by hyaline bodies in optic disks / R.K. Lansche, C.W. Rucker // *Arch. Ophthalmol.* — 1957. — Vol. 58. — P. 115-121.
116. Lauber, H. Klinische und anatomische untersuchungen ueber drusen im sehnervenkopf / H. Lauber // *Albrecht von Graefes Arch. Ophthalmol.* — 1921. — Vol. 105. — P. 567-589.
117. Law, D.Z. Yang, F.P.L., Teoh, S.C.B. Case Report of Optic Disc Drusen with Simultaneous Peripapillary Subretinal Hemorrhage and Central Retinal Vein Occlusion / D.Z. Law, F.P.L. Yang, S.C.B. Teoh // *Case reports in ophthalmology* (Article ID 156178, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/156178>).
118. Leimgruber, M. Erforschungen ueber die Drusen der Sehnervenpapille / M. Leimgruber // *Arch. Ophthalmol.* — 1936. — Vol. 13. — P. 364-376.
119. Liebrich, R. Contribution to discussion on Iwanoff A. Ueber Neuritis optica / R. Liebrich // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 1868. — Vol. 6. — P. 426-427.
120. Lodato, G. Hemorrhagic complications in drusen of the optic papilla / G. Lodato // *J. Fr. Ophtalmol.* — 1986. Vol. 9. — P. 567-572.
121. Lorentzen, S.E. Drusen of the optic disc / S.E. Lorentzen // *Acta Ophthalmol.* — 1966. — Vol. 90 (Suppl).
122. Lorentzen, S.E. Drusen of the optic disk, an irregularly dominant hereditary affection. / S.E. Lorentzen // *Acta Ophthalmol.* — 1961. — Vol. 39. — P. 626-643.

123. Lowitzsch, K., Neuhann, T. Pattern-reversal-VEP in the diagnosis of drusen and papilledema / K. Lowitzsch, T. Neuhann // *Fortschr. Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 79. — P. 509-511.
124. Malmqvist, L., Costello, F., Digre, K. et al. The optic disc drusen studies consortium recommendations for diagnosis of optic disc drusen using optical coherence tomography / L. Malmqvist, F. Costello, K. Digre et al. // *J. of Neuro-Ophthalmology.* — 2017. — Vol. 38 (3). — P. 299-307.
125. Malmqvist, L., Lindberg, A.S.W., Dahl, V.A. et al. Quantitatively measured anatomic location and volume of optic disc drusen: an enhanced depth imaging optical coherence tomography study / L. Malmqvist, A.S.W. Lindberg, V.A. Dahl et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2017. — Vol. 58. — P. 2491-2497.
126. Mansour, A.M., Hamed, L.M. Racial variation of optic nerve diseases / A.M. Mansour, L.M. Hamed // *Neuro-Ophthalmology.* — 1991. — Vol. 11. — P. 319.
127. Mansour, A.M. Racial variation of optic disc parameters in children / A.M. Mansour // *Ophthalmic Surgery.* — 1992. — Vol. 23. — P. 469-471.
128. McNicholas, M.M., Power, W.J., Griffin, J.F. Sonography in optic disk drusen: imaging findings and role in diagnosis when funduscopy findings are normal // *Am. J. Roentgenol.* — 1994. — Vol. 162 (1). — P. 161-163.
129. Meier, R. B-scan is the procedure of choice in optic disk drusen (news) / R. Meier // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 2000. — Vol. 216.
130. Merchant KY, Su D, Park SC, et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of optic nerve head drusen. *Ophthalmology.* — 2013. — Vol. 120(7) — P 1409–1414
131. Meshi A., Shahar J., Arbel Y., Berliner S., Loewenstein A., Goldenberg D.; Diameters of Large Retinal Blood Vessels in Hypertensive Patients as Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; Vol. 56(7): 52-69
132. Meyer, E., Gdal-On, M., Zonis, S. Transient monocular blindness in a case of drusen of the optic disc / E. Meyer, M. Gdal-On, S. Zonis // *Ophthalmologica.* — 1973. — Vol. 166. — P. 321-326.

133. Miller, N.R., Newman, N.J. Ischemic optic neuropathy / N.R. Miller, N.J. Newman // *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. — Baltimore : Williams & Wilkins, — 1998. — P. 663-680.
134. Miller, N.R. Anomalies of the optic disc / N.R. Miller // *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*. — Baltimore : Williams & Wilkins. — 1982. — P. 343-373.
135. Miller, N.R. Appearance of optic disc drusen in a patient with anomalous elevation of the optic disc / N.R. Miller // *Arch. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 104. — P. 794-795.
136. Miller, N.R. Optic disc drusen / N.R. Miller // *Retina*. — St. Louis, 1989. — P. 807-823.
137. Miyashita, T., Reed, J.C. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene / T. Miyashita, J.C. Reed // *Cell*. — 1995. — Vol. 80. — P. 293-299.
138. Moody, T.A., Irvine, A.R., Cahn, P.H. et al. Sudden visual field constriction associated with optic disc drusen / T.A. Moody, A.R. Irvine, P.H. Cahn et al. // *J. Clin. Neuro-Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 13. — P. 8-13.
139. Müller, H. Anatomische Beiträge zur Ophthalmologie. Albrecht von Graefes / H. Müller // *Arch. Klin. Ophthalmol.* — 1858. — Vol. 4. — P. 1-40.
140. Mullie, M.A. Sanders, M.D. Scleral canal size and optic nerve head drusen / M.A. Mullie, M.D Sanders // *Am. J. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 99. — P. 356-359.
141. Mustonen, E., Alanko, H.I., Nieminen, H. Changes in optic disc drusen. Demonstration by stereophotographs and electronic subtraction / E. Mustonen, H.I. Alanko, H. Nieminen // *Acta Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 3-15.
142. Mustonen, E., Nieminen, H. Optic disc drusen—a photographic study. II. Retinal nerve fibre layer photography / E. Mustonen, H. Nieminen // *Acta Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 60. — P. 859-872.
143. Mustonen, E. Pseudopapilloedema with and without verified optic disc drusen. A clinical analysis I / E. Mustonen // *Acta Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 61. — P. 1037-1056.

144. Nanji, A.A., Klein, K.S., Pelak, V.S. et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a child with optic disk drusen / A.A. Nanji, K.S. Klein, V.S. Pelak et al // J. AAPOS. — 2012. — Vol. 16. — P. 207-209.
145. Newman, N.J., Lessell, S., Brandt, E.M. Bilateral central retinal artery occlusions, disk drusen, and migraine / N.J. Newman, S. Lessell, E.M. Brandt // Am. J. Ophthalmol. — 1989. — Vol. 107. — P. 236-240.
146. Newman, N.M. Visible drusen in optic discs / N.M. Newman // Arch. Ophthalmol. — 1986 — Vol. 104. — P. 1587-1588/
147. Newsom, R.S., Trew, D.R., Leonard, T.J. Bilateral buried optic nerve drusen presenting with central retinal artery occlusion at high altitude / R.S. Newsom, D.R. Trew, T.J. Leonard // Eye (London). — 1995. — Vol. 9. — P. 806-808.
148. Nieden, A. Über Massenentwicklung von Drusen der lamina vitrea choroideae nur im umfange des intraocularen sehnervendes / A. Nieden // Cbl. Prakt. Augenheilkd. — 1878. — Vol. 2. — P. 6-10.
149. Noel, L.P., Clarke, W.N., MacInnis, B.J. Detection of drusen of the optic disc in children by B-scan ultrasonography / L.P. Noel, W.N. Clarke, B.J. MacInnis // Can. J. Ophthalmol. — 1983. — Vol. 18. — P. 266-268.
150. Novack, R.L., Foos, R.Y. Drusen of the optic disk in retinitis pigmentosa / R.L. Novack, R.Y. Foos // Am. J. Ophthalmol. — 1987. — Vol. 103. — P. 44-47.
151. Okun, E. Chronic papilledema simulating hyaline bodies of the optic disc / E. Okun //Am. J. Ophthalmol. — 1962. — Vol. 53. — P. 922-927.
152. Park K.H. et al. Optic nerve head drusen mimicking optic nerve tumor. Korean J. Ophthalmol. — 2015 — Vol. 29 (3). — P. 207-208
153. Petersen, H.P. Colloid bodies with defects in the field of vision / H.P. Petersen // Acta Ophthalmol (Copenhagen). — 1957. — Vol. 35. — P. 243-272.
154. Piccone, M.R., Piltz-Seymour, J.R., Shin, D. Coexisting optic nerve head drusen and glaucoma / M.R. Piccone, J.R. Piltz-Seymour, D. Shin // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 761-762.

155. Pietruschka, G., Priess, G. Clinical importance and prognosis of drusen of the disc / G. Pietruschka, G. Priess // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 1973. — Vol. 162. — P. 331-341.
156. Pollack, I.P., Becker, B. Hyaline bodies (drusen) of the optic nerve / I.P. Pollack, B. Becker // *Am. J. Ophthalmol.* — 1962. — Vol. 54. — P. 651-654.
157. Purvin, V., King, R., Kawasaki, A. et al. Anterior ischemic optic neuropathy in eyes with optic disc drusen / V. Purvin, R. King, A. Kawasaki et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 122, № 1. — P. 48-53.
158. Ramirez, H., Blatt, E.S, Hibri, N.S. Computed tomographic identification of calcified optic nerve drusen / H. Ramirez, E.S. Blatt, N.S. Hibri // *Radiology.* — 1983. — Vol. 148. — P. 137-139.
159. Reese, A. Relation of drusen of the optic nerve to tuberous sclerosis / A. Reese // *Arch. Ophthalmol.* — 1940. — Vol. 24. — P. 197-205.
160. Rochels, R., Neuhann, T. B-scan sonography in drusen of the optic disc / R. Rochels, T. Neuhann // *Ophthalmologica.* — 1979. — Vol. 179. — P. 330-335.
161. Roh, S., Noecker, R.J., Schuman, J.S. et al. Effect of optic nerve head drusen on nerve fiber layer thickness / S. Roh, R.J. Noecker, J.S. Schuman et al. // *Ophthalmology.* — 1998. — Vol. 105. — P. 878-885.
162. Rosenberg, M.A., Savino, P.J., Glaser, J.S. A clinical analysis of pseudopapilledema. I. Population, laterality, acuity, refractive error, ophthalmoscopic characteristics, and coincident disease / M.A. Rosenberg, P.J. Savino, J.S. Glaser // *Arch. Ophthalmol.* — 1979. — Vol. 97. — P. 65-70.
163. Rubinstein, K., Ali, M. Retinal complications of optic disc druse / K. Rubinstein, M. Ali // *Br. J. Ophthalmol.* — 1982. — Vol. 66, № 2. — P. 83-95.
164. Rucker, C.W., Kearns, T.P. Mistaken diagnosis in some cases of meningioma / C.W. Rucker, T.P. Kearns // *Am. J. Ophthalmol.* — 1961. — Vol. 51. — P. 15-19.
165. Rucker, C.W. Defects in visual fields produced by hyaline bodies in optic disks / C.W. Rucker // *Arch. Ophthalmol.* — 1944. — Vol. 32. — P. 56-59.
166. Sachsalber, A. Case report / A. Sachsalber // *Beitr z Augenh.* — 1901. — Vol. 5. — P. 865.

167. Sacks, J.G., O'Grady, R.B., Choromokos, E. et al. The pathogenesis of optic nerve drusen. A hypothesis / J.G. Sacks, R.B. O'Grady, E. Choromokos et al. // Arch. Ophthalmol. — 1977 — Vol. 95. — P. 425-428.
168. Samuels, B. Drusen of the optic disc: a clinical and pathologic study / B. Samuels // Arch. Ophthalmol. — 1941. — Vol. 25. — P. 412-423.
169. Sanders, M.D., Ffytche, T.J. Fluorescein angiography in the diagnosis of drusen of the disc / M.D. Sanders, T.J. Ffytche // Trans. Ophthalmo. Soc. UK. — 1967. — Vol. 87. — P. 457-468.
170. Sanders, T.E., Gay, A.J., Newman, M. Drusen of the optic diskhemorrhagic complications / T.E. Sanders, A.J. Gay, M. Newman // Trans. Ophthalmol. Am. Soc. — 1970. — Vol. 68. — P. 186-218.
171. Sarac, O., Tasci, Y.Y., Gurdal, C. et al. Differentiation of optic disc edema from optic nerve head drusen with spectral-domain optical coherence tomography / Sarac, O., Tasci, Y.Y., Gurdal, C. et al. // J. Neuroophthalmol. — 2012. — Vol. 32. — P. 207-211.
172. Sarkies, N.J., Sanders, M.D. Optic disc drusen and episodic visual loss / N.J. Sarkies, M.D. Sanders // Br. J. Ophthalmol. — 1987. — Vol. 71. — P. 537-539.
173. Sato T, Mrejen S, Spaide RF. Multimodal imaging of optic nerve head drusen. Am J Ophthalmol. 2013;156(2):275–282
174. Scholl, G.B., Song, H.S., Winkler, D.E. et al. The pattern visual evoked potential and pattern electroretinogram in drusenassociated optic neuropathy / G.B. Scholl, H.S. Song, D.E. Winkler et al. // Arch. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 110. — P. 75-81.
175. Schüler, H. Die Differentialdiagnose und Progredienz der Drusenpapille / H. Schüler // Folia Ophthalmol. — 1977. — Vol. 3. — P. 8-11.
176. Schuman, J.S., Pedut-Kloizman, T., Hertzmark, E. et al. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography / J.S. Schuman, T. Pedut-Kloizman, E. Hertzmark et al. // Ophthalmology. — 1996. — Vol. 103. — P. 1889-1898.
177. Seitz, R., Kersting, G. Die Drusen der Sehnervenpapille und des Pigmentepithels / R. Seitz, G. Kersting // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. — 1962. — Vol. 140. — P. 75-88.

178. Seitz, R. Die intraokularen Drusen / R. Seitz // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* — 1968. — Vol. 152. — P. 203-211.
179. Sibony, P.A., Kennerdell, J.S., Slamovits, T.L. et al. Intrapapillary refractile bodies in optic nerve sheath meningioma / P.A. Sibony, J.S. Kennerdell, T.L. Slamovits et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 103. — P. 383-385.
180. Silverman AL, et al. Assessment of Optic Nerve Head Drusen Using Enhanced Depth Imaging and Swept Source Optical Coherence Tomography. *J Neuroophthalmol.* — 2014 — Vol. 34(2) — P. 198–205
181. Singh A.D. , Hayden B. , *Ophthalmic Ultrasonography*, first edition, Saunders 2012, 272
182. Singleton, E.M., Kinsbourne, M., Anderson, W.B. Jr. Familial pseudopapilledema / E.M. Singleton, M., Kinsbourne, W.B. Anderson Jr. // *Southern Med. J.* — 1973. — Vol. 66. — P. 796-802.
183. Spencer, T., Katz, B., Weber, S. et al. Progression from anomalous optic discs to visible optic disc drusen / T. Spencer, B. Katz, S. Weber et al. // *J. Neuro-Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 24 (4). — P. 297-298.
184. Spencer, W.H. Drusen of the optic disk and aberrant axoplasmic transport / W.H. Spencer // *Am. J. Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 85. — P. 1-12.
185. Spencer, W.H. Drusen of the optic disc and aberrant axoplasmic transport / W.H. Spencer // *Ophthalmology.* — 1978. — Vol. 85. — P. 21-38.
186. Stevens, R.A., Newman, N.M. Abnormal visual-evoked potentials from eyes with optic nerve head drusen / R.A. Stevens, N.M. Newman // *Am. J. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 92. — P. 857-862.
187. Strassman, I., Silverston, B., Seelenfreund, M. et al. Optic disc drusen and hypermetropia / I. Strassman, B. Silverston, M. Seelenfreund et al. // *Metab. Pediatr. Systemic Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 14. — P. 59-61.
188. Štrofová, H., Jarošová, A. Optic Disc Drusen and their Complications / H. Štrofová, A. Jarošová // *Cesk. Slov. Oftalmol.* — 2016. — Vol. 72 (1). — P. 298-308.
189. Ten Doesschate, M.J., Manschot, W.A. Optic disc drusen and central vein occlusion / M.J. Ten Doesschate, W.A. Manschot. // *Doc. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 59. — P. 27-31.

190. Thomas, H., Mader, M.D. et al. Optic Disc Edema, Globe Flattening, Choroidal Folds, and Hyperopic Shifts Observed in Astronauts after Long-duration Space Flight / H. Thomas, M.D. Mader et al. // *Ophthalmology*. — 2011. — Vol. 118 (Iss. 10). — P. 2058-2069.
191. Thurtell, M., Biousse, V., Bruce, B. et al. Optic nerve head drusen in black patients / M. Thurtell, V. Biousse, B. Bruce et al. // *J. Neuroophthalmol.* [published online ahead of print July 22, 2011]. doi:10.1097/WNO.0b013e3182268655.
192. Traber, G.L., Weber, K.P., Sabah, M., et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of optic nerve head drusen: a comparison of cases with and without visual field loss / G.L. Traber, K.P., Weber, M. Sabah et al. // *Ophthalmology*. — 2017. — Vol. 124. — P. 66-73.
193. Tsikata, Edem et al. “Volumetric Measurement of Optic Nerve Head Drusen Using Swept Source Optical Coherence Tomography. *Journal of glaucoma*. — 2017 – Vol. 26.9 – P. 798–804
194. Tso, M.O. Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nerve head / M.O. Tso // *Ophthalmology*. — 1981. — Vol. 88. — P. 1066-1080.
195. Vicary, D.L., Swann, P.G. Relative afferent pupil defect associated with optic disc drusen / D.L. Vicary, P.G. Swann // *Aust., NZ J. Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 19. — P. 245-248.
196. Vieregge, P., Rosengart, A., Mehdorn, E. et al. Drusen papilla with vision disorder and pathologic visual evoked potentials / P. Vieregge, A. Rosengart, E. Mehdorn et al. // *Nervenarzt*. — 1990. — Vol. 61. — P. 364-368.
197. Vuopala, L. Personal communication with E. Mustonen / L. Vuopala // Cited in reference. — 1983. — Vol. 152.
198. Walker, E.R., Frederickson, R.G., Mayes, M.D. The mineralization of elastic fibers and alterations of extracellular matrix in pseudoxanthoma elasticum. Ultrastructure, immunocytochemistry, and X-ray analysis / E.R. Walker, R.G. Frederickson, M.D. Mayes // *Arch. Dermatol.* — 1989. — Vol. 125. — P. 70-76.
199. White, R.J., Watson, D.J., Koozekanani, D.D. et al. Association of Optic Nerve Head Drusen with Best Vitelliform Macular Dystrophy: A Case Series Case Rep / R.J.

- White, D.J. Watson, D.D. Koozekanani et al. // *Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 76-86.
200. Wilkins, J.M., Pomeranz, H.D. Visual manifestations of visible and buried optic disc drusen / J.M. Wilkins, H.D. Pomeranz // *J. Neuro-Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 24, № 2. — P. 125-129.
201. Wise, G.N., Henkind, P., Alterman, M. Optic disc drusen and subretinal hemorrhage / G.N. Wise, P. Henkind, M. Alterman // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* — 1974. — Vol. 78. — P. 212–219
202. Yi K, Mujat M, Sun W, Burnes D, Latina MA, Lin DT, Deschler DG, Rubin PA, Park BH, de Boer JF, Chen TC. Imaging of optic nerve head drusen: improvements with improvements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* – 2009 – Vol. 18(5). – P. 373–378
203. You, Q., Xu, L., Wang, Y. et al. Prevalence of optic disc drusen in an adult Chinese population: The Beijing Eye Study / Q. You, L. Xu, Y. Wang et al. // *Acta Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 87 (2). — P. 227-228.
204. Younan, N.M., Francis, I.C. Progressive Visual Failure in an Eye with Optic Disc Drusen and an Orbital Mass/ N.M. Younan, I.C. Francis // *J. Neuro-Ophthalmology.* — 2003. — Vol. 23, № 1. — P. 31-33.