На правах рукописи

АНДРУСЯКОВА ЕЛЕНА ПЕТРОВНА

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ - АНГИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТРОФИЕЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА НА ФОНЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

14.01.07 – глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2021

Работа выполнена на базе ФГАУ «НМИЦ «МНТК « Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Научный руководитель: **Иойлева Елена Эдуардовна**
доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней Института непрерывного профессионального образования,
учёный секретарь, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Официальные оппоненты: **Мосин Илья Михайлович**
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель офтальмологической службы
ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»
Минздрава России

Шеремет Наталья Леонидовна
доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник
ФГБНУ «НИИ глазных болезней»
Минздрава России

Ведущая организация: ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Защита состоится « 17 » мая 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «МНИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д.59 А.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГАУ «МНИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Автореферат разослан « ___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета **Мушкова Ирина Альфредовна**
доктор медицинских наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Патология зрительного нерва является одной из главных причин слепоты и слабовидения, поэтому изучение этой проблемы стоит в ряду важнейших задач в офтальмологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, тенденция распространения заболевания зрительного нерва в последнее десятилетие возрастает. Среди наиболее частых причин, вызывающих патологию зрительного нерва, являются заболевания центральной нервной системы. Важно отметить, что РС - одно из самых распространенных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, поражающее лиц молодого трудоспособного возраста, и, в свою очередь, представляет серьезную медико-социальную проблему в России и во всем мире (Шмидт Т.Е. 2016, Гусева М.Р. 2018, Бойко А.Н.2018).

В последние годы данные, полученные с помощью иммунологических и нейровизуализационных методов исследования, изменили традиционное представление о патогенезе РС (Wiendl H. 2008, Douglas J. N. 2016, Biberacher V. 2018). Длительное время считалось, что дегенерация нейронов и аксонов происходит вследствие воспаления и последующей демиелинизации, лежащей в основе инвалидизации больных РС. Существует мнение, что есть иные процессы, способствующие дегенерации, к которым относят сосудистые и микроциркуляторные изменения (Modrzejewska M. 2007, Jia Y. 2012, Chhablani J. 2013, Mancini M. 2014, Ortiz G.G. 2014).

Необходимо отметить, что клинические характеристики при РС ярко выражены лишь на поздних стадиях развития заболевания, однако успех терапии во многом зависит от своевременности начала лечения. Сетчатка и зрительный нерв представляют собой немиелинизированную часть ЦНС, это делает их оптимальными для изучения и мониторинга патофизиологических процессов при РС (Frohman E. 2008, Bennett J. L. 2015, Акопян В.С. 2015, Иойлева Е.Э. 2015, Esen E. 2016, Costello F. 2017, Behbehani R. 2017, Britze J. 2018).

Наиболее значимыми и изученными объектами, выявленными с помощью ОКТ при РС, являются СНВС и комплекс ГКС (García A.S. 2016, Petzold A. 2017, Alonso R. 2018, Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. 2017-2020, Kucharczuk J. 2018, Lanzillo R. 2019, Zimmermann H.G. 2019).

Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) позволяет визуализировать капиллярную сеть сетчатки и зрительного нерва, определить плотность сосудов и выявить зоны гипоперфузии, что целесообразно в ранней

диагностике микроциркуляторных изменений у пациентов с РС (Wang X. 2014, Chang K.J. 2016, Lanzillo R. 2017-2019, Feucht N. 2018). По данным отечественной литературы имеются единичные работы, отражающие изменения ангиоархитектоники сетчатки или зрительного нерва (Азнабаев Б. М. 2015, Лантух Е.П. 2017).

Значимым количественным параметром является площадь фовеальной аваскулярной зоны сетчатки. Сохранность архитектоники сетчатки в фовеальной аваскулярной зоне имеет важное значение для сохранности центрального зрения (Фадеева В.А. 2019). В доступной литературе не найдено источников, где проводилась оценка фовеальной аваскулярной зоны сетчатки у пациентов с РС.

Ряд иностранных исследователей выявили снижение перфузии, повреждение нейронов, эндотелиопатию и другие церебральные микроциркуляторные изменения у пациентов с РС (Di Penta A. 2013, D'Haeseleer M. 2015, Stilund M. 2015, Doğan Ü. 2019). Методом цветной допплерографии и ФАГ были выявлены нарушения гемодинамики орбитального кровотока и снижение скорости кровотока в артериолах и венулах сетчатки при РС (Modrzejewska 2014, Teussink M.M 2015). Установлено, что при РС повышаются индуцируемые сосудистые факторы, приводящие к гипоксии в областях нейродегенерации. Исследования с использованием методов нейровизуализации подтверждают, что все очаги воспаления при РС связаны с нарушением микроциркуляции капилляров мозга, прежде всего в венулах, что может быть одной из причин прогрессирующей нейродегенерации (Ingrisch M. 2012, Ortiz G.G. 2014, Jennings A. R. 2015, Saidha S. 2015). Стоит отметить, что изменения сосудов всех типов по степени тяжести и распространенности не зависят от их расположения (в очаге демиелинизации, вне очага или в периферических капиллярах) и распространены значительно шире, чем повреждение миелина и аксонов, являющихся маркерами РС (Stilund M. 2015, Alonso R. 2018, Costello F. 2018). Предполагают, что сосудисто-воспалительный компонент выявляется не только в сосудах мозга, но и сетчатке глаза, и носит системный характер, что подтверждает повреждение эндотелия при РС (Washington R. 1994, Minagar A.2003, Mancini M 2014, Havla J. 2017).

Единого исследования комплексной оценки микроциркуляторных, морфометрических и функциональных изменений зрительного нерва и сетчатки у пациентов на фоне РС нет.

Таким образом, учитывая актуальные направления научного поиска, необходимо проведение полного комплексного клинико-функционального исследования и оценки

диагностической возможности оптической когерентной томографии с функцией ангиографии у пациентов с РС в рамках единого исследования.

Целью данной работы явилось определение диагностической возможности метода оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с атрофией зрительного нерва на фоне рассеянного склероза.

Для реализации цели исследования были поставлены следующие **задачи:**

1. На основании метода оптической когерентной томографии-ангиографии разработать референсные значения микроциркуляторных и морфометрических параметров перипапиллярной и макулярной сетчатки у здоровых лиц молодого возраста.

2. На основании метода оптической когерентной томографии-ангиографии выявить наличие изменений микроциркуляции и морфометрических изменений перипапиллярной и макулярной сетчатки у пациентов без атрофии зрительного нерва на фоне рассеянного склероза.

3. На основании метода оптической когерентной томографии-ангиографии исследовать изменения микроциркуляторных и морфометрических изменений перипапиллярной и макулярной сетчатки у пациентов с атрофией зрительного нерва на фоне рассеянного склероза без ранее перенесенного оптического неврита.

4. На основании метода оптической когерентной томографии-ангиографии изучить изменения микроциркуляторных и морфометрических изменений перипапиллярной и макулярной сетчатки у пациентов с атрофией зрительного нерва, перенесших оптический неврит, на фоне рассеянного склероза.

5.Оценить диагностическую значимость метода оптической когерентной томографии-ангиографии у больных рассеянным склерозом методами многомерного и регрессионного анализа, выявить корреляционные взаимодействия между микроциркуляторными, морфометрическими и функциональными показателями.

Научная новизна

1. Впервые, на основании метода оптической когерентной томографии - ангиографии, сформированы референсные значения микроциркуляторных и морфометрических параметров перипапиллярной и макулярной сетчатки у лиц молодого возраста.

2. Впервые проведена комплексная оценка микроциркуляторных, морфометрических и функциональных характеристик состояния сетчатки и зрительного нерва в едином исследовании у пациентов с рассеянным склерозом.

3. Впервые выявлена корреляционная зависимость микроциркуляторных изменений макулярной и перипапиллярной сетчатки с морфометрическими и функциональными показателями у пациентов с рассеянным склерозом.

4. Впервые, по данным оптической когерентной томографии-ангиографии, выявлено снижение плотности ретинальных капилляров поверхностного сосудистого сплетения в макулярной зоне и перипапиллярных капилляров у пациентов с атрофией зрительного нерва на фоне рассеянного склероза.

5. Впервые, по данным оптической когерентной томографии-ангиографии, выявлено уплощение слоя фоторецепторов у пациентов с атрофией зрительного нерва, перенесших оптический неврит на фоне рассеянного склероза.

6. Впервые выявлена обратная корреляционная зависимость площади фовеальной аваскулярной зоны сетчатки от остроты зрения у пациентов с рассеянным склерозом.

7. Впервые выявлена корреляционная зависимость микроциркуляторных показателей сетчатки с изменениями эндотелиальной функции капилляров у пациентов с рассеянным склерозом.

Практическая значимость

Включение оптической когерентной томографии-ангиографии в комплексное обследование пациентов с рассеянным склерозом имеет значение для раннего выявления микроциркуляторных изменений макулярной и перипапиллярной сетчатки, динамического наблюдения и оценки эффективности лечебных мероприятий.

Основные положения, выносимые на защиту

Выявленные методом оптической когерентной томографии с функцией ангиографии микроциркуляторные и морфометрические изменения перипапиллярной и макулярной сетчатки, заключающиеся в характерных достоверных отличиях: в снижении плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения макулярной сетчатки и перипапиллярных капилляров, расширении площади фовеальной аваскулярной зоны сетчатки, изменении слоя фоторецепторов, снижении толщины общего ретинального слоя, нервных волокон перипапиллярной сетчатки и средних показателей комплекса ганглиозных клеток; - обладают высокой степенью информативности и могут быть использованы для диагностики пациентов с атрофией зрительного нерва на фоне рассеянного склероза.

Внедрение в клиническую практику

Разработанный метод диагностики микроциркуляторных морфометрических и функциональных изменений перипапиллярной и макулярной сетчатки внедрен в

диагностический алгоритм обследования пациентов и применяются на практике в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России г. Москвы и филиалов, МГМСУ им. Евдокимова.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены на научно-практических конференциях: Юбилейной научно-практической конференции «Общая и военная офтальмология» (Санкт-Петербург, 2018), 16-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения-2019» (Москва, 2019); XII Съезда Общества офтальмологов России (Москва, 2020); IX Съезд офтальмологов республики Беларусь с международным участием (Минск, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получено 5 патентов на изобретение РФ.

Объем и структура публикации

Диссертация изложена на 170 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 85 отечественных и 101 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами, 49 рисунками.

Работа выполнена в ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (генеральный директор – д.м.н., проф. Чухраёв А.М.). Клинические исследования выполнены на базе отдела терапевтической офтальмологии и отдела клинико-функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Диагностика методом Ангиоскан-01 выполнена на базе ООО «Клиника профессора Калинченко» Минздрава России.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из пяти этапов.

В исследование включено 152 пациента, из них 110 пациентов с подтвержденным диагнозом РС, согласно международным критериям МакДональда 2010 года, и 42

здоровых добровольца молодого возраста (контрольная группа). В соответствии с задачами данного исследования все пациенты были разделены на четыре группы: первая группа – 38 пациентов (38 глаз) без атрофии зрительного нерва на фоне РС в возрасте 35,0,3±7,22 лет, мужчин - 15, женщин - 23; вторая группа – 35 пациентов (35 глаз) с атрофией зрительного нерва без оптического неврита на фоне РС в возрасте 34,49±6,24 лет, мужчин - 15, женщин - 20; третья группа - 37 пациентов (37 глаз) с атрофией зрительного нерва после перенесенного оптического неврита на фоне РС, в возрасте 32,87±6,74 лет, мужчин - 13, женщин – 24. Группу контроля составили 42 глаза здоровых добровольцев в возрасте 32,19±5,51 лет, мужчин - 16, женщин – 26.

Критерии включения пациентов в исследование: установленный и подтвержденный неврологом рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии (в соответствии с критериями МакДональда 2010 г пересмотра) и оценкой неврологического дефицита по расширенной шкале степени инвалидизации по Куртцке от 0 до 10 баллов; терапия по основному заболеванию (ПИТРС I или II линии); оптический неврит в анамнезе не ранее 6 мес. с момента обращения; подтвержденные с помощью не менее двух серий МРТ (одно с обязательным контрастированием) очаги демиелинизации головного (спинного) мозга; МРТ орбит; возраст пациентов от 18 до 45 лет.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 45 лет; значения сферической рефракции глаза более ± 3,0 дптр, цилиндрический компонент более ± 1 дптр. Длина глаза более 25 и менее 22 мм.

Для оценки структурно - функционального состояния ДЗН и сетчатки были применены стандартные и дополнительные методы исследования. Стандартное офтальмологическое обследование включало: рефрактометрию на авторефрактометрах Nidek ARK– 710A или KR-8900, Topcon (Япония); визометрию на приборах "RM-8900", проекторе знаков "ACP-8", а также электронном фороптере "CV-5000"; пневмотонометрию на приборе CT-80, Topcon (Япония); периметрию на проекционном периметре АППЗ-01 (Россия); статическую периметрию на приборе Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec. Inc. (Германия) по программе тестирования 120 точек; электрофизиологические исследования на приборе «Фосфен-тестер» (Россия) с определением показателя пороговой чувствительности сетчатки (ПЭЧ) и показателя электрической лабильности (ЭЛ); биомикроскопию переднего и заднего отрезка глазного яблока с использованием щелевой лампы SL-120, Carl Zeiss Meditec. AG. (Германия) и асферической линзы Ocular MaxField 78D, Ocular Instruments (США).

Микроциркуляторные и морфометрические показатели перипапиллярной и макулярной сетчатки оценивались с использованием оптической когерентной томографии с функцией ангиографии Optovue RTVue XR Avanti (США). По стандартным протоколам: ONH/GCC OU Report оценивалось состояние комплекса ганглиозных клеток с внутренним плексиформным слоем (ГКС) макулярной сетчатки размером диаметра 6х6 мм обоих глаз, учитывая, что протокол обследования комплекса ГКС не демонстрирует секторального изменения указанной структуры, анализ изменений внутренних ретинальных слоев сетчатки проводили протоколу Angio Retina QuikVue Inner Thickness (ILM-IPL). Визуализация сосудистого русла макулярной сетчатки проводилась с помощью стандартного протокола Angio Retina QuikVue, с диаметром сканирования 3х3 и 6х6 мм, и оценкой фовеальной бессосудистой зоны макулы; плотности капилляров поверхностного и глубокого сосудистого сплетения сетчатки; толщину общего ретинального слоя Full Thickness (ILM-RPE). Сканирование области ДЗН осуществлялось в режиме Angio Disc Quick Vue 4,5х4,5 мм с исследованием относительной плотности ретинальных капилляров (РПК) в перипапиллярной зоне размером 4,5х4,5 мм и толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). В протокле Cross Line измерялась толщина хориоидеи и высота фоторецепторов.

Центральная светочувствительность (СЧ) сетчатки проводилась на микропериметре MAIA (CenterVue Inc., США) по программе macula (45 stim) в зоне 6°. Цветная фоторегистрация проводилась на фундускамере VISUCAM 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия), с полным охватом зрительного нерва и макулы (угол обзора 45°).

Дополнительные методы обследования. Состояние эндотелиальной функции капилляров проводили на приборе «Ангиоскан-01» (Россия), с помощью окклюзионной пробы оценивался индекс окклюзии конечных капилляров пальцев рук.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программного пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0 (USA). Рассчитывали среднюю арифметическую величину – M, стандартное отклонение – σ. Данные полученных результатов представлены в виде M±σ. Для проверки достоверности различий между средними значениями двух выборок использовался параметрический t–критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения использовали – U-критерий Манна-Уитни (p). Тип распределения количественных переменных оценивали построением частотных гистограмм и тестом Колмогорова-Смирнова и Шапира-Уилка.

Статистически достоверными считали различия, при которых уровень значимости (p) p<0,05. В корреляционном анализе в случае нормального распределения переменных использовали коэффициент корреляции Пирсона, в случае несоответствия переменных нормальному распределению – коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости исследуемых параметров применялась бинарная логистическая регрессия с последовательным набором предикторов в модель по Вальду. Результаты логистической регрессии представляли в виде значимости (p) и отношения шансов с доверительным интервалом. Оценку качества логистической модели дополняли ROC анализом, в том числе и по отдельным значимым предикторам.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе исследования были получены данные микроциркуляторных и морфометрических ОКТ-А показателей перипапиллярной и макулярной сетчатки у здоровых добровольцев (42 глаза) в возрасте от 18 до 45 лет. Средний возраст пациентов – 32,19±5,51 лет, распределение по полу: мужчин – 16 (38%), женщин – 26 (62%). Результаты функциональных методов обследования: МКОЗ = 1,0±0,01; ПЗР = 23,28±0,22 мм.; ВГД = 15,45±2,14 мм.рт.ст.; ПЭЧ = 61,07±1,49 мкА; ЭЛ = 40±1,17 Гц; ср. СЧ = 31,44±0,66 дБ.

Определены средние показатели: РПК - 53,28±2,14%, толщина перипапиллярного СНВС - 114,71±8,95 мкм, плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной области - 56,05±1,77%, перифовеальной области - 53,81±2,50%; плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения макулярной области парафовеальной области - 58,42±2,10%; толщина как внутреннего ретинального слоя парафовеальной области - 114,92±4,50 мкм, перифовеальной области - 104,54±6,55 мкм, так и общего ретинального слоя парафовеальной области - 333,69±11,82 мкм, перифовеальной области - 290,88±11,76 мкм, фовеальная аваскулярная зона - 0,228±0,07%, толщина фовеальных фоторецепторов - 59,67±3,38 мкм и толщина хориоидеи - 360,12±75,04 мкм, средние показатели комплекса ГКС - 101,12±4,76 мкм.

На втором этапе, согласно критериям включения, обследовано 38 пациентов (38 глаз) без атрофии зрительного нерва на фоне РС. Длительность заболевания РС с момента постановки диагноза составила 2,69±1,23 года, расширенная шкала инвалидизации - 1,63±0,52 баллов. На МРТ головного мозга и орбит изменений зрительных нервов не выявлено. Средний возраст пациентов – 35,03±7,22 лет (от 21 до 45 лет); мужчин – 15 (39%), женщин – 23 (61%). Результаты функциональных методов обследования: МКОЗ = 0,98±0,04; ПЗР = 23,75±0,52 мм.; ВГД = 15,57±2,44 мм.рт.ст.;

ПЭЧ = 70,8±8,82 мкА (p<0,01); ЭЛ = 34,77±3,23 Гц (p<0,01); средняя СЧ = 28,33±1,28 дБ.

Офтальмоскопических изменений ДЗН не выявлено. Методом ОКТ-А по сравнению с контролем выявлены достоверные изменения микроциркуляторных и морфометрических показателей перипапиллярной и макулярной сетчатки: снижение средних значений РПК - 49,22±3,09% (p<0,01); снижение средних показателей КГС до 87,66±7,30 мкм (p<0,01) с увеличением показателей фокальных - 2,85±2,53% (p<0,01) и глобальных потерь - 8,26±4,82% (p<0,01). У 9 пациентов средние показатели комплекса ГКС находились в пределах нормальных значений.

При анализе толщины общего ретинального слоя парафовеальной и перифовеально областей, по сравнению с контролем, выявлено снижение показателей толщины внутреннего ретинального слоя и общего ретинального слоя парафовеальной и перифовеальной областей по всем секторам. Наиболее выраженное снижение показателей толщины внутреннего ретинального слоя регистрировалось в парафовеальной области в трех секторах, кроме височного; перифовеальной области - только в носовом 95,54±10,08 мкм (p<0,01). Расширение площади фовеальной аваскулярной зоны - 0,338±0,05 мм² (p<0,01) и снижение показателей плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения в фовеальной зоне - 20,13±6,83% (p<0,01). Плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной областей достоверно отличалась от нормальных значений. Средние показатели парафовеальной области снижены до 52,89±3,44 % (p<0,01), средние показатели перифовеальной области снижены - 49,41±3,92 % (p<0,01). Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения в парафовеальной области достоверно не отличалась от группы контроля. У пациентов без атрофии зрительного нерва на фоне РС выявлено достоверное снижение параметров толщины хориоидеи 349,6±68,1 мкм (p<0,01).

На третьем этапе исследования обследовано 35 пациентов (35 глаз) с атрофией зрительного нерва на фоне РС без оптического неврита в анамнезе. Длительность заболевания РС с момента постановки диагноза составила 5,2±2,03 лет, расширенная шкала инвалидизации - 1,89 ±0,90 баллов. На МРТ головного мозга и орбит истончение зрительных нервов. Средний возраст пациентов – 34,49±6,24 года (от 22 до 45 лет); мужчин – 15 (43%), женщин – 20 (57%). Результаты функциональных методов обследования: МКОЗ = 0,86±0,13; ПЗР = 23,82±0,65 мм.; ВГД = 15,62±2,50 мм.рт.ст.;

ПЭЧ = 82,34±21,06 мкА (p<0,01); ЭЛ = 33,06±5,20 Гц (p<0,01); средняя СЧ = 28,54±1,04 дБ.

Офтальмоскопически выявлено побледнение ДЗН. Методом ОКТ-А выявлены изменения морфометрических и микроциркуляторных показателей макулярной и перипапиллярной сетчатки. Выявлено снижение показателей РПК, перипапиллярного СНВС во всех секторах (p<0,01) (таблица 1). Выявлено достоверное снижение средних показателей комплекса ГКС (p<0,01), увеличение показателей фокальных 6,16±3,07 (p<0,01) и значительное увеличение глобальных потерь 15,97±3,98 (p<0,01) (таблица 3). Снижение показателей толщины общего и внутреннего ретинального слоя парафовеальной и перифовеальной областей во всех секторах. Наиболее выраженное снижение показателей внутреннего ретинального слоя регистрировалось в верхнем 82,14±8,87 мкм (p<0,01), носовом 76,8±10,07 мкм (p<0,01) и нижнем 79,71±8,60 мкм (p<0,01) секторах парафовеальной и в носовом секторе 84,43±6,59 мкм (p<0,01) перифовеальной области. Выявлено расширение площади фовеальной аваскулярной зоны - 0,376±0,06 мм² (p<0,01). Достоверное снижение плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения макулярной области во всех секторах: средние показатели парафовеальной области снижены до 50,28±3,75% (p<0,01), среднее значение перифовеальной области до 46,33±3,91% (p<0,01). Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения в парафовеальной области достоверно не отличалась от группы контроля. Выявлено достоверное снижение параметров толщины хориоидеи до 320,29±76,83 мкм (p<0,01).

Таблица 1 - Средние значения (M±σ) толщины перипапиллярного СНВС и РПК в исследуемых группах

Показатель	Контроль, n=42	Группа 1, n=38	Группа 2, n=35	Группа 3, n=37
СНВС, мкм	114,7±8,95	100,4±5,86*	83,8±9,03**	69,3±9,81***
РПК, %	53,3±2,14	49,2±3,09*	45,1±3,94**	38,4±6,44***

Примечание: * - уровень значимости p<0,05; **- уровень значимости p <0,01; *** - уровень значимости p <0,001.

На четвертом этапе исследования проанализированы данные 37 пациентов (37 глаз) с атрофией зрительного нерва после перенесенного оптического неврита. Длительность заболевания РС с момента постановки диагноза 6,24±3,90 лет, расширенная шкала инвалидизации - 1,70±1,01 баллов. На МРТ головного мозга и орбит истончение зрительных нервов. Средний возраст пациентов – 32,87±6,74 (от 19 до 45

лет); мужчин – 13 (35%), женщин – 24 (65%). Результаты функциональных методов обследования: МКОЗ = 0,6±0,31; ПЗР = 23,70±0,71 мм.; ВГД = 15,65±3,05 мм.рт.ст.; ПЭЧ = 85,62±31,44 мкА (p<0,01); ЭЛ = 32,38±6,09 Гц (p<0,01); средняя СЧ = 24,16±5,30 дБ, КП центральная скотома в 9 глазах, парацентральные в 13 глазах.

Офтальмоскопически выявлено побледнение ДЗН. Методом ОКТ-А выявлены изменения морфометрических и микроциркуляторных показателей макулярной и перипапиллярной сетчатки. Выявлено достоверное снижение перипапиллярного СНВС - 69,26±9,81 мкм (p<0,01), РПК - 38,44±6,44% (p<0,01). Выявлено снижение средних показателей комплекса ГКС (p<0,01) со значительным увеличением показателей индекса фокальный (p<0,01) и глобальных потерь (p<0,01) (таблица 3).

Таблица 2 - Средние значения (M±σ) толщины общего ретинального слоя, плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения и фовеальной аваскулярной зоны сетчатки в исследуемых группах

Показатель		Контроль, n=42	Группа 1, n=38	Группа 2, n=35	Группа 3, n=37
Фовеальная аваскулярная зона сетчатки, мм²		0,228±0,07	0,338±0,05*	0,376±0,06*	0,371±0,07*
Парафовеальная область	Общий ретинальный слой, мкм	333,7±11,82	311,1±9,59*	298,8±12,02*	289,9±14,29*
	Плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения, %	56,1±1,77	52,9±3,44*	50,3±3,75*	46,0±4,18*
Перифовеальная область	Общий ретинальный слой, мкм	290,9±11,76	271,4±11,92*	265,2±10,12*	257,7±14,69*
	Плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения, %	53,8±2,50	49,4±3,92*	46,3±3,91*	42,5±4,12*
Толщина хориоидеи, мкм		360,1±75,04	349,6±68,1*	320,3±76,83*	305,7±68,45*

Примечание: * - уровень значимости p<0,05; **- уровень значимости p <0,01; *** - уровень значимости p <0,001.

Выявлено достоверное снижение показателей толщины общего ретинального слоя и внутреннего ретинального слоя парафовеальной и перифовеальной областей во всех секторах. Наиболее выраженное снижение показателей внутреннего ретинального слоя наблюдалось в носовом секторе перифовеальной области - 78,76±3,77 мкм (p<0,01). При анализе относительной плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения выявлено снижение средних показателей парафовеальной области (p<0,01), перифовеальной области (p<0,01) (таблица 2). Расширение площади фовеальной аваскулярной зоны - 0,368±0,10 мм² (p<0,01). Плотность капилляров глубокого сосудистого сплетения в парафовеальной области достоверно не различалась от группы контроля. При атрофии зрительного нерва после перенесенного оптического неврита выявлено достоверное уплощение слоя фоторецепторов - 55,28±2,90 мкм (p<0,01), что не отмечено в первой и второй группах исследования. Выявлено снижение параметров толщины хориоидеи - 305,68±68,45 мкм (p<0,01).

Таблица 3 - Средние значения (M±σ) толщины комплекса ГКС и высоты фоторецепторов

Показатель		Контроль, n=42	Группа 1, n=38	Группа 2, n=35	Группа 3, n=37
ГКС	Средние значения, мкм	101,1±4,76	87,7±7,30*	78,5±3,79*	70,3±5,99*
	Фокальные потери, %	0,21±0,24	2,85±2,53*	6,16±3,07*	9,25±3,51*
	Глобальные потери, %	0,73±0,63	8,26±4,82*	15,97±3,98*	23,34±6,57*
Высота фоторецепторов, мкм		59,67±3,38	59,51±3,32	56,16±3,27	55,28±2,90*

Примечание: * - уровень значимости p<0,05; **- уровень значимости p <0,01; *** - уровень значимости p <0,001.

На пятом этапе исследования проводилась оценка диагностической значимости метода ОКТ-А у пациентов без атрофии зрительного нерва (первая клиническая группа), с атрофией зрительного нерва без оптического неврита (вторая клиническая группа) и с атрофией зрительного нерва, перенесших оптический неврит (третья клиническая группа) на фоне РС, методами корреляционного, многомерного и регрессионного анализа. Выявлены взаимосвязи между микроциркуляторными, морфометрическими и функциональными показателями.

У пациентов с АЗН после перенесенного оптического неврита выявлена сильная прямая корреляционная зависимость МКОЗ с комплексом ГКС, плотностью капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной области, общим ретинальным слоем парафовеальной и перифовеальной области, РПК и СНВС - r от 0,79 до 0,84 ($p<0,05$), у пациентов без АЗН и пациентов с АЗН без оптического неврита - средняя прямая корреляционная зависимость.

У пациентов с АЗН выявлена сильная обратная корреляционная зависимость длительности заболевания РС с комплексом ГКС, плотностью капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной области, общим ретинальным слоем парафовеальной и перифовеальной области, РПК и СНВС - r от -0,76 до -0,84 ($p<0,05$). Выявлена сильная прямая корреляционная зависимость длительности заболевания РС с фовеальной аваскулярной зоной $r=0,76$, $p<0,05$, у пациентов без АЗН - средняя обратная корреляционная зависимость.

У пациентов с АЗН после перенесенного оптического неврита выявлена сильная прямая корреляционная зависимость эндотелиальной функции капилляров с плотностью капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной области, РПК и СНВС r от 0,75 до 0,78 ($p<0,05$), у пациентов без АЗН и с АЗН без истории оптического неврита в анамнезе - средняя прямая корреляционная зависимость.

У пациентов с АЗН выявлена сильная прямая корреляционная зависимость комплекса ГКС с плотностью капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной области, общим ретинальным слоем парафовеальной и перифовеальной области, РПК и СНВС - r от 0,77 до 0,88 ($p<0,05$), у пациентов без АЗН - средняя прямая корреляционная зависимость.

У пациентов с АЗН после перенесенного оптического неврита выявлена сильная прямая корреляционная зависимость плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной области с общим ретинальным слоем парафовеальной и перифовеальной области, РПК и СНВС - r от 0,76 до 0,94 ($p<0,05$), у пациентов без АЗН и с АЗН без истории оптического неврита в анамнезе - средняя прямая корреляционная зависимость.

У пациентов с АЗН после перенесенного оптического неврита выявлена сильная прямая корреляционная зависимость общего ретинального слоя парафовеальной и перифовеальной области с РПК r от 0,75 $p<0,05$, у пациентов с АЗН СНВС - r от 0,77 до 0,83 ($p<0,05$), у пациентов без АЗН - средняя прямая корреляционная зависимость.

У пациентов с АЗН выявлена сильная прямая корреляционная зависимость РПК и СНВС - r от 0,73 до 0,84 ($p<0,05$), у пациентов без АЗН - средняя прямая корреляционная зависимость.

С целью выявления изменений эндотелия сосудов у пациентов с РС было изучено состояние резистивных капилляров с помощью метода ангиоскан. Выявлено снижение показателей индекса окклюзии (ИО) конечных капилляров по сравнению с контролем во всех группах. Наибольшие изменения наблюдались в третьей клинической группе - 1,24±0,43 ($p<0,05$), при норме 2,77±0,45. Наиболее низкие показатели регистрировались у больных с атрофией зрительного нерва (вторая и третья группы).

При оценке полученных данных методом корреляционного анализа, было выявлено, что при увеличении длительности заболевания РС снижается показатель эндотелиальной функции капилляров во всех группах - r от -0,83 до -0,90 ($p>0,05$), снижается СЧ центральной сетчатки группах - r от -0,82 до -0,83 ($p>0,05$), и снижается МКОЗ. При увеличении длительности заболевания РС во всех группах увеличивается ПЭЧ, уменьшается ЭЛ и снижается центральная СЧ сетчатки.

В результате многомерного дисперсионного анализа и множественных попарных сравнений были выявлены межгрупповые отличия по показателям: комплекса ГКС, плотности капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной областей, общему ретинальному слою парафовеальной и перифовеальной областей, РПК и перипапиллярному СНВС ($p<0,01$).

Методом регрессионного анализа выявлены наиболее значимые диагностические критерии. В группе пациентов без АЗН на фоне РС был определен комплекс параметров: ГКС, плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной областей, общий ретинальный слой парафовеальной и перифовеальной областей, РПК и перипапиллярный СНВС (чувствительность 91 %, специфичность 83 %, AUC = 0,908).

В группе пациентов с АЗН без оптического неврита на фоне РС был определен комплекс параметров: ГКС, плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной областей, общий ретинальный слой парафовеальной и перифовеальной областей, РПК и перипапиллярный СНВС (чувствительность 92 %, специфичность 94 %, AUC = 0,973).

В группе пациентов с АЗН и перенесенным оптическим невритом на фоне РС был определен комплекс параметров: ГКС, плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной областей, общий

ретинальный слой парафовеальной и перифовеальной областей, РПК и перипапиллярный СНВС (чувствительность 98 %, специфичность 96 %, AUC = 0,994).

Проведенный ROC-анализ показал высокую значимость для выбранных параметров, высокую чувствительность и специфичность метода ОКТ-А.

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют сделать заключение, что при РС происходит изменение нейроархитектоники и ангиоархитектоники сетчатки и зрительного нерва.

В настоящей работе выявлено снижение микроциркуляции перипапиллярной сетчатки с истончением комплекса ГКС и общего ретинального слоя, особенно в носовом секторе перифовеальной области и снижение микроциркуляции поверхностного сосудистого сплетения, расположенного в истонченном комплексе ГКС при длительности заболевания РС 2,69±1,23 года. После перенесенного оптического неврита на фоне РС выявлены более выраженные снижение всех микроциркуляторных и морфометрических показателей сетчатки с достоверным уплощением слоя фоторецепторов. Во всех группах выявлено расширение фовеальной аваскулярной зоны уже на ранних сроках заболевания РС.

Методом ангиоскан, выявлено изменение функции эндотелия резистивных капилляров сосудистой сети. Эндотелиопатия капилляров усугубляет перфузию и усиливает повреждение нейронов.

В результате проведенного исследования методами многомерного, корреляционного и регрессионного анализа доказана высокая диагностическая значимость метода ОКТ-А в выявлении микроциркуляторных и морфометрических изменений сетчатки у пациентов с РС, наиболее выраженные изменения выявлены в группе с АЗН и оптическим невритом; выявлена корреляционная зависимость микроциркуляторных, морфометрических и функциональных показателей ($r<0,05$); значимые диагностические параметры: комплекс ганглиозных клеток сетчатки, плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной и перифовеальной областей сетчатки, толщина общего ретинального слоя сетчатки парафовеальной и перифовеальной областей, плотность перипапиллярных капилляров толщина перипапиллярного слоя нервных волокон ($p<0,001$) (AUC 0,908-994).

ВЫВОДЫ

1. На основании метода ОКТ-А определены референсные значения морфометрических и микроциркуляторных параметров перипапиллярной и макулярной сетчатки у лиц молодого возраста: средняя толщина слоя нервных волокон сетчтатки - 114,71±8,95 мкм, средняя плотность ретинальных перипапиллярных капилляров - 53,28±2,14%, средние значения комплекса ганглиозных клеток сетчатки - 101,12±4,76 мкм, средняя плотность капилляров поверхностного сосудистого сплетения парафовеальной - 56,05±1,77% и перифовеальной области - 53,81±2,50%, фовеальная аваскулярная зона - 0,23±0,07 мм².

2. На основании метода ОКТ-А у пациентов без атрофии зрительного нерва на фоне рассеянного склероза выявлено достоверное снижение микроциркуляторных показателей перипапиллярной и макулярной сетчатки: средняя плотность капилляров парафовеальной и перифовеальной области, ретинальных перипапиллярных капилляров ($p<0,01$); расширение фовеальной аваскулярной зоны ($p<0,01$).

3. На основании метода ОКТ-А определено, что у пациентов с атрофией зрительного нерва без оптического неврита выявлено снижение всех микроциркуляторных и морфометрических показателей макулярной и перипапиллярной сетчатки: плотности капилляров парафовеальной и перифовеальной области, ретинальных перипапиллярных капилляров, слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки, общего ретинального слоя парафовеальной области, перифовеальной области, снижение средних показателей комплекса ганглиозных клеток сетчатки ($p<0,01$); расширение фовеальной аваскулярной зоны ($p<0,01$).

4. На основании метода ОКТ-А у пациентов с атрофией зрительного нерва на фоне рассеянного склероза, перенесших оптический неврит, выявлено достоверное снижение всех микроциркуляторных и морфометрических показателей перипапиллярной и макулярной сетчатки; расширение фовеальной аваскулярной зоны ($p<0,01$); уплощение слоя фоторецепторных клеток в области фовеа ($p<0,01$).

5. Методами многомерного, корреляционного и регрессионного анализа доказана высокая диагностическая значимость метода оптической когерентной томографии - ангиографии в выявлении микроциркуляторных и морфометрических изменений сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом; наиболее выраженные изменения выявлены в группе с атрофией зрительного нерва после перенесенного оптического неврита; выявлена корреляционная зависимость микроциркуляторных,

морфометрических и функциональных показателей (p<0,05); выявлены значимые диагностические критерии (AUC 0,908-0,994).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Метод оптической когерентной томографии с функцией ангиографии по программам ONH/GCC OU Report, Angio Retina QuikVue и Angio Disc Quick Vue 4,5x4,5 мм рекомендовано включить в алгоритм комплексного клинико-функционального обследования пациентов с рассеянным склерозом.

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

1. **Андрусякова, Е.П**. Вопросы нейродегенерации и демиелинизации при рассеянном склерозе по данным оптической когерентной томографии / **Е.П. Андрусякова,** А.Ю. Сафоненко, Е.Э. Иойлева. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. - 2018. - Т.16. - №04. - С. 149-152.

2. Иойлева, Е.Э. Параметры ОКТ-Ангиографии макулярной зоны сетчатки и диска зрительного нерва у здоровых лиц молодого возраста / Е.Э. Иойлева, М.С. Кривошеева., **Е.П. Андрусякова.** – Текст : непосредственный // Российская детская офтальмология – 2019.- №3.- С. 38-42.

3. Иойлева, Е.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроциркуляторных нарушений / Е.Э. Иойлева, М.С. Кривошеева, **Е.П. Андрусякова.** – Текст : непосредственный // Российская детская офтальмология – 2019. - №4.- С. 24-28.

4. **Андрусякова, Е.П.** Результаты семилетнего наблюдения атипичной формы рассеянного склероза, вариант Марбурга / **Е.П. Андрусякова,** Е.Э. Иойлева, А.Ю. Сафоненко, М.С. Кривошеева, В.А. Письменская. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2019. - Т.15. - №2. - С. 414–418.

5. **Андрусякова, Е.П.** Оптическая когерентная томография –ангиография при атрофии зрительного нерва на фоне рассеянного склероза / **Е.П. Андрусякова,** Е.Э. Иойлева, С.Ю. Калинченко, А.Ю. Сафоненко, М.С. Кривошеева. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2020. - Т.16. - №2. - С. 559–563.

6. **Андрусякова, Е.П.** Оптическая когерентная томография-ангиография при рассеянном склерозе / **Е.П. Андрусякова,** Е.Э. Иойлева, А.Ю. Сафонено, М.Р. Хабазова, Т.В. Серегина. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана – 2020- Том 15. - №4 (88). - С. 92-95.

Патенты РФ на изобретение по теме диссертации

1. **Патент № 2702159 Российской Федерации**, **МПК A61F 9/00(2006.01).** Способ диагностики атрофии зрительного нерва у пациентов молодого возраста : 2019117908, 2019.06.10 : опубл. 04.10.2019 / Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., **Андрусякова Е.П.**, Бурушенков С.И., Сафоненко А.Ю. – Текст : непосредственный.

2. **Патент № 2712391 Российской Федерации**, **МПК A61B 3/12(2006.01) A61B 6/03(2006.01).** Способ диагностики нарушений микроциркуляции в макулярной зоне сетчатки и диске зрительного нерва при рассеянном склерозе : 2020103230, 2020.01.27 : опубл. 28.01.2020 / Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., **Андрусякова Е.П.**, Сафоненко А.Ю., Бурушенков С.И. – Текст : непосредственный.

3. **Патент № 2729356 Российской Федерации**, **МПК A61B 3/12(2006.01) A61B 6/03(2006.01).** Способ диагностики микроциркуляторных изменений внутриглазной части зрительного нерва у пациентов молодого возраста с помощью ОКТ-ангиографии : 2020103230, 2020.01.27 : опубл. 29.04.2020 / Иойлева Е.Э., Андрусякова Е.П., Сафоненко А.Ю., Кривошеева М.С. – Текст : непосредственный.

4. **Патент № 2729032 Российской Федерации**. **МПК A61B 8/10 (2006.01).** Способ диагностики микроциркуляторных изменений в макулярной области у пациентов молодого возраста с помощью ОКТ-ангиографии : 2020107429, 2020.02.19 : опубл. 05.05.2020 / Иойлева Е.Э., **Андрусякова Е.П**., Сафоненко А.Ю., Кривошеева М.С. – Текст : непосредственный.

5. **Патент № 2737183 Российской Федерации**. **МПК A61F 9/00 (2006.01).** Способ диагностики микроциркуляторных изменений перипапиллярной сетчатки у лиц среднего и пожилого возраста методом СОКТ-ангиографии : 2020121051, 2020.06.25 : опубл. 25.11.2020 / Иойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю., Гаврилова Н.А., **Андрусякова Е.П.** – Текст : непосредственный.

Биографические данные

Андрусякова Елена Петровна, 1983 года рождения, в 2006 году окончила медицинский колледж Белгородского государственного национального исследовательского университета (НИУ БелГУ) по специальности “Лечебное дело”.

С 2006 по 2008 годы работала фельдшером на МУЗ «Станция скорой медицинской помощи» г. Белгорода. Стаж работы по специальности – 2 года

В 2014 году закончила НИУ БелГУ медицинский факультет по специальности “Лечебное дело”.

В 2015 году закончила интернатуру на факультете повышения квалификации БелГУ по специальности “Офтальмология”.

В 2017 году закончила ординатуру в ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России г. Москвы.

С 2016 года и по настоящее время работает врачом-офтальмологом в ООО “Клиника профессора Калинченко”. Стаж работы по специальности – 5 лет. Общий медицинский стаж – 7 лет.

Автор 7 научных работ в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 5 патентов на изобретение РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЗН – атрофия зрительного нерва
ВГД - внутриглазное давление
ГА - глатирамера ацетат
ГКС – комплекс ганглиозных клеток сетчатки с внутренним плексиформным слоем
ИО – индекс окклюзии (показатель эндотелиальной функции капилляров)
ИФ – интерферон-бета
КП – компьютерная периметрия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЗ - натализумаб
ОКТ –оптическая когерентная томография
ОКТ-А – оптическая когерентная томография с функцией ангиографии
ПИТРС - препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ПЭЧ – порог электрической чувствительности
РПК – ретинальные перипапиллярные капилляры
РС - рассеянный склероз
СНВС – слой нервных волокон сетчатки
СЧ – светочувствительность центральной сетчатки
ЦНС - центральная нервная система
ЭЛ – электрическая лабильность
ЭФИ - электрофизиологические методы исследования