

А. В. Борисов, Л. Н. Марченко, Т. В. Качан

## ОСОБЕННОСТИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ОПТИКОНЕЙРОПАТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМОЙ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Цель:** установить особенности дегенеративных оптиконеуропатий по данным оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, периметрии и визометрии.

**Материал и методы.** В 1-ю основную группу включены 174 глаза 88 пациентов с ПОУГ, в 1-ю контрольную – 82 глаза 41 здорового человека. Во 2-й основной группе обследовано 408 глаз 204 пациентов с РС, во 2-й контрольной группе – 126 глаз 63 здоровых лиц. Анализировали показатели сканирующей лазерной поляриметрии (СЛП), оптической когерентной томографии (ОКТ), остроты зрения и периметрические индексы MD и PSD.

**Результаты.** Самая высокая чувствительность в выявлении ГОН определена у показателей ОКТ нижн. (75,9 %), ОКТ темп. (71,2 %), пороговые значения соответственно 109 и 59 мкм, а также ОКТ средн. (70,0 %), пороговое значение 78,55 мкм. Из показателей головки ДЗН наибольшая чувствительность (74,9 %) определена у параметра Cup/DiskVert с пороговым значением 0,627. Самая высокая чувствительность в выявлении поражения ГКС у пациентов с РС выявлена у периметрического показателя MD (79,2 %). Из структурных показателей наибольшая чувствительность выявлена у показателя Cup Area – 78,5 %.

**Выводы:** 1) наиболее высокая чувствительность в выявлении демиелинизирующей ОНП выявлена у периметрического показателя MD. У пациентов с глаукомной ОНП функциональные показатели имеют значительно более низкую чувствительность, чем структурные; 2) наибольшая чувствительность в выявлении глаукомной ОНП определена у следующих параметров ОКТ: общей средней толщины перипапиллярного СНВС, в темпоральном секторе и нижнем; а также у морфометрических показателей головки ДЗН: отношения вертикального размера экскавации к ДЗН и соотношения площади экскавации к площади ДЗН; 3) из структурных показателей в выявлении демиелинизирующей ОНП наибольшая чувствительность выявлена у показателя площади экскавации головки ДЗН.

**Ключевые слова:** дегенеративные оптиконеуропатии. Глаукомная оптиконеуропатия. Демиелинизирующая оптиконеуропатия. Первичная открытоугольная глаукома. Рассеянный склероз.

**A. V. Barysau, L. N. Marchanka**

## FEATURES OF DEGENERATIVE OPTIC NEUROPATHIES IN PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA AND MULTIPLE SCLEROSIS

**Purpose:** to identify the features of degenerative optic neuropathies (ONP) according to OCT, SLP, perimetry and visometry.

**Material and methods.** The 1st main group included 174 eyes of 88 patients with POAG, the 1st control – 82 eyes of 41 healthy people. In the 2nd main group, 408 eyes of 204 patients with MS were examined, in the 2nd control group – 126 eyes of 63 healthy individuals, which corresponded to the 2nd main group in age and sex. The parameters of scanning laser polarimetry (SLP), optical coherence tomography (OCT), visual acuity and perimetric indices MD and PSD were analyzed.

**Results.** The highest sensitivity in detecting GON was found in OCT indices lower (75.9 %), OCT temp. (71.2 %), threshold values are 109 and 59  $\mu\text{m}$ , respectively, as well as OCT average. (70.0 %), the threshold value is 78.55 microns. Of the morphometric indicators of the optic disc head, the highest sensitivity (74.9 %) was determined for the Cup/DiskVert parameter with a threshold value of 0.627. The highest sensitivity in detecting retinal ganglion cells lesions in patients with MS was found in the perimetric MD index (79.2 %). Of the structural indicators, the greatest sensitivity was found in the Cup Area indicator – 78.5 %.

**Conclusion:** 1) the greatest sensitivity in detecting glaucoma ONP was determined in the following OCT parameters: total average thickness of the peripapillary RNFL, in the temporal sector and inferior; as well as morphometric indicators of the optic disk head: the ratio of the vertical size of the excavation to the optic disk and the ratio of the excavated area to the optic disk area; 2) the highest sensitivity in the detection of demyelinating ONP was found in the indicator of the area of excavation of the optic disk head.

**Key words:** Degenerative optic neuropathies. Glaucoma optic neuropathy. Demyelinating optic neuropathy.

Дегенеративные оптиконеуропатии (ДОНП) сопровождаются дегенерацией аксонов ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) и зрительного тракта. Им свойственно неуклонное прогрессирующее течение со значительной потерей зрительных функций. Наиболее распространенной ДОНП является глаукомная оптическая нейропатия (ГОН), связанная с поражением аксонов зрительного нерва в результате повышения внутриглазного давления. В основе ее развития лежит апоптоз ГКС. Пусковым фактором этого типа «запрограммированной» гибели клетки является повышение внутриглазного давления с последующим развитием гипоксии, снижением концентрации в клетках нейротрофического фактора головного мозга и локальным увеличением концентрации глутаматов [3]. Доказано наличие допериметрической стадии заболевания, которая может длиться около 10–12 лет [7]. В ряде случаев утрата даже 40 % нервных волокон не сопровождается функциональными нарушениями [5].

Развитие ДОНП с поражением аксонов и нейронов сетчатки характерно и для ряда неврологических заболеваний. Среди них наиболее распространенным является рассеянный склероз (РС), который занимает первое место по неврологической инвалидности нетравматической этиологии среди молодых людей [4]. Развитие оптиконеуропатии (ОНП) у пациентов с РС имеет сложный генез, так как является результатом как острого аутоиммунного воспалительного поражения ретробульбарной части зрительного нерва с развитием невритической ОНП, так и хронической прогрессирующей ДОНП, связанной с поражением зрительных путей центральной нервной системы. Предполагается, что дегенерация слоя нервных волокон (СНВС) в глазах пациентов с РС без неврита в анамнезе может быть связана с несколькими факторами, такими как субклиническое воспаление зрительного нерва, первичная дегенерация сетчатки, а также вторичная транссинаптическая ретроградная дегенерация [1, 2, 6].

Клинические проявления глаукомной ОНП и демиелинизирующей ОНП имеют много общего. Они сопровождаются атрофией диска зрительного не-

рва (ДЗН), которая в начальных стадиях проявляется обеднением нейроретинального ободка, особенно выраженным в височном отделе с последующим его истончением вплоть до полной атрофии. При этом у пациентов с глаукомной ОНП развивается экскавация ДЗН, размеры которой имеют важное значение в мониторинге прогрессирования заболевания. Экскавация ДЗН считается одним из кардинальных признаков глаукомной ОНП.

В клинической практике для оценки ганглионарных потерь используют как структурные, так и функциональные показатели. Оптические когерентные томографы заняли лидирующее положение в оценке степени ганглионарных потерь у пациентов с ДОНП. Кроме них, для оценки ганглионарных потерь используются сканирующие лазерные поляриметры (СЛП). Основными функциональными показателями гибели ГКС являются периметрические индексы MD, PSD и показатель остроты зрения.

**Цель:** установить особенности дегенеративных оптиконеуропатий по данным оптической когерентной томографии, сканирующей лазерной поляриметрии, периметрии и визометрии.

**Материал и методы.** В исследование включены 174 глаза 88 пациентов с ПОУГ, которые составили 1-ю основную группу. Среди них – 43,1 % мужчин (75 глаз) и 56,9 % женщин (99 глаз) в возрасте 68,0 (60,0–74,0) лет (Me (25 %–75 %)). С I стадией ПОУГ было 11,5 % (20 глаз), с II стадией заболевания соответственно 55,7 % (97 глаз) и с III стадией – 32,8 % (57 глаз). Факторами исключения из исследования для пациентов с глаукомой было некомпенсированное внутриглазное давление, наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, наличие сопутствующей оптикоретинальной патологии, либо отсутствие прозрачности сред. В 1-ю контрольную группу включено 82 глаза 41 здорового человека, в возрасте 65,0 (58,0–70,0) лет. Из них 34,1 % мужчин (28 глаз) и 65,9 % женщин (54 глаз), соответствовавшие 1-й основной группе по возрасту, полу и факторам исключения.

Вторую основную группу составили 408 глаз 204 пациентов с рецидивно-ремиттирующей клинической формой РС в возрасте  $32,6 \pm 8,87$  (M  $\pm$  m),

из них 63,7 % женщин (130 пациентов) и 36,3 % мужчин (74 пациента). Факторами исключения из исследования было наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, а также выявленная сопутствующая оптикоретинальная патология, либо отсутствие прозрачности сред. Вторую контрольную группу составили 126 глаз 63 здоровых лиц в возрасте  $30,1 \pm 9,05$ , из которых 23,9 % мужчин (34 пациента) и 76,1 % женщин (92 пациента), которые соответствовали 2-й основной группе по возрасту, полу и факторам исключения.

Сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП) выполнялась на приборе фирмы Carl Zeiss Meditec с версией GDxVCC (Variable Corneal Compensation). Анализировалась средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в верхнем (СЛП верхн.) и нижнем секторах (СЛП нижн.), общее среднее значение толщины СНВС вдоль всей исследуемой окружности (СЛП средн.); индикатор нервных волокон (NFI) – глобальный индекс, который измеряется по всей схеме СНВС и характеризует их общую целостность. Для проведения оптической когерентной томографии (ОКТ) применялась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Параметры диска зрительного нерва (ДЗН) оценивались по протоколу Fast Optical Disc: площадь нейроретинального ободка (Rim Area), площадь экскавации (Cup Area), объем нейроретинального ободка (Rim Volume), объем экскавации (Cup Volume), соотношение площадей экскавации и диска (Cup/DiskArea), в том числе в вертикальной (Cup/DiskVert) и горизонтальной (Cup/DiskHoriz) плоскости. Для исследования перипапиллярного СНВС использовался протокол Fast RNFL Thickness. В анализ были включены средние значения толщины СНВС в каждом квадранте: верхнем, нижнем, темпоральном, назальном (ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз.) и по всей окружности сканирования (ОКТ средн.). Для исследования макулярной зоны использовался протокол Fast Macula: минимальная толщина сетчатки (фовеола), среднее значение толщины сетчатки в Fovea (фовеа), а также полный макулярный объем (ПМО). Автоматизированная компьютерная периметрия проводилась на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl zeiss Meditec). Для количественной оценки периметрических потерь использовались периметрические индексы: MD (mean deviation (dB)), характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки и PSD (pattern standard deviation, (dB)), характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки. Чув-

ствительность и специфичность каждого параметра в определении наличия ДОНП, а также его пороговое значение определяли с помощью ROC анализа.

**Результаты и обсуждение.** Установленные в результате однофакторной логистической регрессии (ОЛР) чувствительность, специфичность и пороговое значение каждого параметра в выявлении ГОН представлены в таблице 1.

Из полученных данных следует, что чувствительность структурных показателей в выявлении ГОН значительно выше функциональных. При этом самая высокая чувствительность в выявлении ГОН определена у показателей ОКТ нижн. (75,9 %) и ОКТ темп. (71,2 %), пороговые значения соответственно 109 и 59 мкм, а также ОКТ средн. (70,0 %), пороговое значение 78,55 мкм. Из морфометрических показателей головки ДЗН наибольшая чувствительность (74,9 %) определена у параметра Cup/DiskVert с пороговым значением 0,627. Наиболее оптимальное соотношение чувствительности и специфичности имели показатели ОКТ: ОКТ средн. и ОКТ темп, а также все показатели отношения размеров экскавации к ДЗН. Чувствительность остальных показателей в диагностике ГОН оказалась менее 70 %. Что касается функциональных показателей наличия ГОН, то их чувствительность оказалась значительно ниже структурных показателей.

Определение чувствительности и специфичности функциональных и структурных параметров поражения ГКС у пациентов с РС, а также пороговое значение каждого параметра также осуществляли с помощью ROC анализа. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Самая высокая чувствительность в выявлении поражения ГКС у пациентов с РС по данным ОЛР выявлена у периметрического показателя MD (79,2 %). Из структурных показателей наибольшая чувствительность выявлена у показателя Cup Area – 78,5 %. Только эти два показателя выявили чувствительность более 70 % у пациентов с демиелинизирующей ОНП.

Таким образом, у пациентов с РС наибольшая диагностическая значимость определена у периметрического индекса MD. По-видимому, это связано с тем, что зрительный нерв и сетчатка поражаются вторично и в ряде случаев поражение более высоких отделов зрительного тракта происходит при отсутствии, либо еще не наступивших дегенеративных изменениях сетчатки и зрительного нерва в результате ретроградной трансинаптической (нисходящей) дегенерации. Пороговое значение периметрического индекса MD в выявлении

Таблица 1. Результаты ROC анализа чувствительности, специфичности и порогового значения каждого изучаемого параметра по данным СЛП, ОКТ, визометрии и периметрии в определении ГОН

Параметр	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог (параметр < = порогу)	AUC ± SE(0,5)	Статистическая значимость различий
СЛП средн.	43,8	100,0	48,5	0,71 ± 0,039	p < 0,001
СЛП верхн.	64,2	83,0	62,2	0,78 ± 0,039	p < 0,001
СЛП нижн.	49,4	92,7	54,6	0,75 ± 0,039	p < 0,001
NFI	62,3	92,7	27	0,79 ± 0,039	p < 0,001
ОКТ средн.	70,0	96,3	78,55	0,89 ± 0,039	p < 0,001
ОКТ верхн.	68,2	85,4	95	0,85 ± 0,039	p < 0,001
ОКТ нижн.	75,9	85,4	109	0,87 ± 0,039	p < 0,001
ОКТ темп.	71,2	89,0	59	0,86 ± 0,039	p < 0,001
ОКТ наз.	65,3	74,4	58	0,76 ± 0,039	p < 0,001
ПМО	55,3	80,5	6,396	0,70 ± 0,040	p < 0,001
Фовеа	26,3	86,6	219	0,51 ± 0,040	p > 0,05
Фовеола	23,7	90,4	204	0,53 ± 0,039	p > 0,05
Disk_Area	60,5	73,2	2,464	0,69 ± 0,039	p < 0,001
Rim Area	65,9	78,0	1,228	0,72 ± 0,039	p < 0,001
Rim Volume	62,9	98,8	0,178	0,85 ± 0,039	p < 0,001
Cup Area	67,7	81,7	1,073	0,79 ± 0,039	p < 0,001
Cup Volume	62,9	91,5	0,166	0,83 ± 0,039	p < 0,001
Cup/DiskHoriz	67,7	85,4	0,692	0,77 ± 0,039	p < 0,001
Cup/DiskVert	74,9	81,7	0,627	0,78 ± 0,039	p < 0,001
Cup/DiskArea	72,5	82,9	0,442	0,78 ± 0,039	p < 0,001
Visus	46,1	98,8	0,7	0,75 ± 0,042	p < 0,001
MD	53,8	95,1	-4,54	0,77 ± 0,042	p < 0,001
PSD	43,7	97,6	3,75	0,74 ± 0,042	p < 0,001

Таблица 2. Результаты ROC анализа чувствительности, специфичности и порогового значения каждого изучаемого показателя по данным СЛП, ОКТ, визометрии и периметрии в определении поражения ГКС у пациентов с РС

Параметр	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог (параметр < = порогу)	AUC ± SE(0,5)	Статистическая значимость различий
СЛП средн.	42,7	89,7	50,8	0,73 ± 0,031	p < 0,001
СЛП верхн.	59,6	75,4	65,1	0,72 ± 0,031	p < 0,001
СЛП нижн.	50,0	81,0	61,2	0,71 ± 0,031	p < 0,001
NFI	45,8	92,9	24	0,73 ± 0,031	p < 0,001
ОКТ средн.	50,5	89,7	89,6	0,75 ± 0,029	p < 0,001
ОКТ верхн.	64,0	60,0	117	0,66 ± 0,029	p < 0,001
ОКТ нижн.	63,0	75,4	122	0,75 ± 0,029	p < 0,001
ОКТ темп.	58,1	92,9	60	0,79 ± 0,029	p < 0,001
ОКТ наз.	38,0	80,2	65	0,58 ± 0,029	p < 0,05
ПМО	64,7	81,7	6,534	0,76 ± 0,029	p < 0,001
Фовеа	58,8	65,1	188	0,62 ± 0,029	p < 0,01
Фовеола	31,6	77,0	143	0,54 ± 0,029	p > 0,05
Disk Area	53,5	57,9	2,387	0,55 ± 0,029	p > 0,05
Rim Area	47,9	77,8	1,580	0,64 ± 0,029	p < 0,001
Rim Volume	67,8	69,8	0,472	0,71 ± 0,029	p < 0,001
Cup Area	78,5	38,9	0,368	0,60 ± 0,029	p < 0,01
Cup Volume	68,6	42,1	0,027	0,55 ± 0,029	p > 0,05
Cup/DiskHoriz.	29,2	89,7	0,652	0,61 ± 0,029	p < 0,01
Cup/DiskVert.	39,4	84,1	0,58	0,64 ± 0,029	p < 0,001
Cup/DiskArea.	54,2	67,5	0,263	0,62 ± 0,029	p < 0,001
Visus	36,3	96,0	0,9	0,67 ± 0,029	p < 0,001
MD	79,2	65,8	-1,57	0,78 ± 0,036	p < 0,001
PSD	53,2	74,7	2,12	0,67 ± 0,036	p < 0,001

демиелинизирующей ОНП определено как  $-1,57$ ; оно позволило повысить чувствительность выявления ОНП до 79,2 %, а специфичность – до 65,8 %.

Высокая чувствительность определена у показателя экскавации ДЗН (Cup Area). Определено его пороговое значение, равное  $0,368 \text{ мм}^2$ , которое соответственно способствовало повышению чувствительности до 78,5 %. Этот показатель превысил чувствительность ретинальных показателей, что также косвенно свидетельствует о транссинаптическом, ретроградном поражении ретинальных ганглионарных клеток у данных пациентов. Кроме того, чувствительность показателя Cup Area у пациентов с РС оказалась больше этого показателя у пациентов с ГОН, что, во-первых, явилось неожиданным, во-вторых, свидетельствует о том, что височная экскавация ДЗН характерна не только для пациентов с глаукомной, но и демиелинизирующей ОНП.

### Выводы

1. Наиболее высокая чувствительность в выявлении демиелинизирующей ОНП выявлена не у структурных показателей, а у периметрического показателя MD. Его чувствительность составила 79,2 %, специфичность – 65,8 %, а пороговое значение –  $-1,57$ . У пациентов с глаукомной ОНП функциональные показатели имеют значительно более низкую чувствительность, чем структурные.

2. Наибольшая чувствительность в выявлении глаукомной ОНП определена у следующих параметров ОКТ: общей средней толщины перипапиллярного СНВС (70,0 %), в темпоральном секторе (71,2 %) и нижнем (75,9 %); их пороговые значения соответственно 78,55 мкм, 59 мкм и 109 мкм; а также у морфометрических показателей головки ДЗН: отношения вертикального размера экскавации к ДЗН (чувствительность 74,9 %, пороговое значение 0,627) и соотношения площади экскавации к площади ДЗН (чувствительность 72,5 %, пороговое значение 0,442).

3. Из структурных показателей в выявлении демиелинизирующей ОНП наибольшая чувствительность выявлена у показателя площади экскавации головки ДЗН – 78,5 %, при этом его специфичность составила 38,9 %, а пороговое значение –  $0,368 \text{ мм}^2$ , а также у показателя объема экскавации (соответственно чувствительность 68,6 %; специфичность 69,8 %; пороговое значение  $0,027 \text{ мм}$ ).

### Литература

1. Costello, F., Hodge W., Pan Y. I., Eggenberger E., Coupland S. et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography // *Mult Scler.* – 2008. – № 14. – P. 893–905.
2. Dasenbrock, H. H., Smith S. A., Ozturk A., Farrell S. K., Calabresi P. A. et al. Diffusion Tensor Imaging of the Optic Tracts in Multiple Sclerosis: Association with Retinal Thinning and Visual Disability // *J. Neuroim.* – 2011. – № 21. – P. e41–e9.
3. Editrice Dogma Srl. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society 3rd edition, Savona, Italy. – 2008. – P. 95–96.
4. Kingwell, E., Marriott J., Jetté N., Pringsheim T., Makhani N., Morrow S., Fisk J., Evans C., Béland S., Kulaga S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in europe: A systematic review // *BMC Neurol.* – 2013. – № 13. – P. 128.
5. Kurysheva, N. Glaukomatoznaya opticheskaya neyropatiya [Glaucomatous optic neuropathy]. – M.: Medpress-inform, 2006. – P. 136.
6. Pueyo, V., Martin J., Fernandez J., Almarcegui C., Ara J. et al. Axonal loss in the retinal fiber layer in patients with multiple sclerosis // *Mult Scler.* – 2008. – № 14. – P. 609–14.
7. Quigley, H., Nickells R., Kerrigan L., Pease M., Thibault D., Zack D. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1995. – Vol. 36, № 5. – P. 774–786. doi: org/10.1007/bf00194473.

### References

1. Costello, F., Hodge W., Pan Y. I., Eggenberger E., Coupland S. et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography // *Mult Scler.* – 2008. – № 14. – P. 893–905.
2. Dasenbrock, H. H., Smith S. A., Ozturk A., Farrell S. K., Calabresi P. A. et al. Diffusion Tensor Imaging of the Optic Tracts in Multiple Sclerosis: Association with Retinal Thinning and Visual Disability // *J. Neuroim.* – 2011. – № 21. – P. e41–e9.
3. Editrice Dogma Srl. Terminology and guidelines for glaucoma. European Glaucoma Society 3rd edition, Savona, Italy. – 2008. – P. 95–96.
4. Kingwell, E., Marriott J., Jetté N., Pringsheim T., Makhani N., Morrow S., Fisk J., Evans C., Béland S., Kulaga S. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in europe: A systematic review // *BMC Neurol.* – 2013. – № 13. – P. 128.
5. Kurysheva, N. Glaukomatoznaya opticheskaya neyropatiya [Glaucomatous optic neuropathy]. – M.: Medpress-inform, 2006. – P. 136.
6. Pueyo, V., Martin J., Fernandez J., Almarcegui C., Ara J. et al. Axonal loss in the retinal fiber layer in patients with multiple sclerosis // *Mult Scler.* – 2008. – № 14. – P. 609–14.
7. Quigley, H., Nickells R., Kerrigan L., Pease M., Thibault D., Zack D. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1995. – Vol. 36, № 5. – P. 774–786. doi: org/10.1007/bf00194473.

Поступила 27.11.2020 г.