

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-3-66-70>

Значение морфометрических характеристик заднего сегмента глаза при использовании ПИТРС-терапии

А.А. Рябцева, О.М. Андрюхина, Т.И. Якушина, А.С. Андрюхина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕФЕРАТ

Известно, что наряду с другими проявлениями рассеянного склероза (РС), нейродегенеративный процесс проявляется изменениями толщины перипапиллярных нервных волокон, ганглиозного и внутреннего плексиформного слоев сетчатки и сосудистой оболочки. В связи с этим не вызывает сомнений значимость данных характеристик в контроле изменений заднего сегмента глаза при динамическом наблюдении и лечении больных с РС с помощью препаратов, изменяющих течение заболевания (ПИТРС), с помощью метода оптической когерентной томографии (ОКТ).

Цель. Оценка состояния заднего сегмента глаза у больных с оптической нейропатией при РС на фоне терапии препаратами 1-го и 2-го поколения ПИТРС при комплексном использовании нейровизуализационных методов обследования.

Материал и методы. Проведено исследование сетчатки и зрительного нерва методом ОКТ у 68 пациентов с рассеянным склерозом, разделенных на группы в зависимости от вида получаемой терапии.

Результаты. Получены достоверные различия морфометрических характеристик структур заднего сегмента глаза на фоне ПИТРС-терапии 1-го и 2-го поколения

Заключение. Анализ показателей структур заднего сегмента глаза, полученных с помощью ОКТ, является клинически важным и информативным подходом к раннему выявлению, динамическому наблюдению, определению эффективности действия препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, и выбору схем лечения.

Ключевые слова: препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), оптическая когерентная томография, рассеянный склероз. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;3: 66–70.

ABSTRACT

Significance of morphometric characteristics of the posterior segment of the eye depending on disease modifying therapy

А.А. Ryabtseva, O.M. Andryukhina, T.I. Yakushina

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI) n.o. M.F. Vladimirovsky, Moscow

It is known that, along with other manifestations of multiple sclerosis (MS), the neurodegenerative process is manifested by optic neuropathy. Therefore, there is no doubt about the importance of analyzing changes in the thickness of the peripapillary nerve fibers, the ganglionic and internal plexiform layers of the retina, and the choroid during the dynamic observation and treatment of patients with MS with disease modifying therapy (DMT).

Purpose. To assess the condition of the posterior segment of the eye in patients with optic neuropathy in MS during therapy with 1st and 2nd generation drugs of DMT with the combined use of neuroimaging methods of examination.

Material and methods. The retina and optic nerve were examined by optical coherence tomography (OCT) in 68 patients with multiple sclerosis, divided depending on the type of therapy received.

Results. Significant differences in the morphometric characteristics of the structures of the posterior segment of the eye were obtained against the background of DMT of the 1st and 2nd generations.

Conclusion. The analysis of the parameters of the structures of the posterior segment of the eye, obtained using OCT, is a clinically important and informative approach for dynamic observation, determination of the effectiveness of drugs that change the course of multiple sclerosis and the choice of treatment regimens.

Key words: disease modifying therapy (DMT), optical coherence tomography, multiple sclerosis. ■

Point of View. East – West. 2021;3: 66–70.

Рассеянный склероз (РС) считается самым распространенным после черепно-мозговой травмы органическим заболеванием ЦНС, приводящим к инвалидиза-

ции лиц молодого возраста [1]. Более чем у 45-65% пациентов с длительностью РС свыше 5 лет выявляется поражение зрительного анализатора [2]. В большинстве регио-

нов России за последние 10-15 лет наметилась тенденция к росту заболеваемости РС до 30-70 случаев на 100 000 населения, что связано как с увеличением числа заболевших, так

и с повышением качества выявления данных пациентов [3].

Измерение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток с помощью ОКТ отражает состояние аксонов и нейронов [4]. Вырождение этих структур при РС, в первую очередь, является результатом ретроградного процесса с демиелинизацией и непосредственным поражением аксонов в пределах зрительного тракта [5]. С точки зрения качества оценки нейродегенерации при проведении оптической когерентной томографии (ОКТ), результаты измерения толщины ганглиозного и внутреннего плексиформного слоев сетчатки имеют несколько преимуществ по сравнению с оценкой толщины СНВС. В частности, следует сказать о лучшей воспроизводимости результата, об отсутствии возможного влияния астигматизма и отека зрительного нерва при обострениях РС на качество измерения данных слоев [6].

В настоящее время в ряде клинических исследований эффективно используются препараты для лечения РС используются морфометрические показатели сетчатки и зрительного нерва в качестве критерия оценки терапии, направленной на ремиелинизацию [7, 8]. Однако мало изучено состояние сосудистой оболочки глаза при демиелинизирующих процессах.

В конце XX века появились препараты, которые обладали иммуномодулирующим действием и были объединены в группу препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Появление ПИТРС-терапии изменило продолжительность и качество жизни пациентов, снизив количество обострений и скорость прогрессирования инвалидности [9, 10]. В связи с этим, не вызывает сомнений значимость использования метода ОКТ в изучении изменений заднего полюса глаза при динамическом наблюдении РС и его лечении с помощью ПИТРС-терапии.

ЦЕЛЬ

Провести оценку состояния заднего сегмента глаза у больных с

оптической нейропатией при РС на фоне терапии препаратами 1-го и 2-го поколения ПИТРС, при комплексном использовании методов нейровизуализации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Московского областного Центра рассеянного склероза ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского было обследовано 68 пациентов (136 глаз) в возрасте от 21 года до 58 лет с двусторонней оптической нейропатией при рассеянном склерозе ремитирующего течения в соответствии с критериями W.I. McDonald пересмотра 2010 года и тяжестью заболевания по расширенной шкале инвалидизации J. Kurtzke от 1,0 до 5,0 баллов. Возраст пациентов, среди которых было 43 женщины (63%) и 25 мужчин (34%), составил в среднем $34 \pm 9,04$ лет. Средний возраст женщин составлял $33,7 \pm 9,6$ года, длительность заболевания – в среднем $9,6 \pm 5,4$ года. Средний возраст мужчин – $34,9 \pm 7,9$ лет, длительность заболевания – $9,7 \pm 4,4$ лет, срок наблюдения 3 года.

В зависимости от вида получаемой терапии 68 пациентов были разделены на группы: 1-ю группу составили пациенты, получающие интерферон – 12 человек (17,6%); 2-я группа больных находилась на терапии глатирамера ацетатом – 15 человек (22,1%); 3-я группа состояла из пациентов, получавших натализумаб – 11 человек (16,2%) и 4-я группа из 30 человек (44,1%) – финголимод.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало традиционные и современные высокотехнологичные методы (визометрия, тонометрия, пахиметрия, компьютерная периметрия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография). ОКТ выполняли на приборе «Spectralis HRA+OCT» (Heidelberg Engineering, Германия). Исследование сосудистой оболочки проводилось с помощью метода количественной обработки ОКТ-изображений хориоидеи (Патент РФ № 2017611818 от 09.02. 2017 г.).

Дополнительно анализировались данные неврологического осмотра. Оценка неврологического статуса

пациентов и тяжесть заболевания оценивалась по шкале инвалидизации с использованием международных шкал J. Kurtzke (Expanded Disability Status Scalr – EDSS). Исследование проводилось до начала терапии и далее с периодичностью 1 раз в 6 месяцев. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием проводилась с периодичностью 1 раз в год и/или при обострениях.

Статистический анализ проводился при помощи программ Statistica 13.2 (Dell inc., USA), Excel 2016 (Microsoft corp., USA). Для описания количественных переменных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения ($M \pm \sigma$). Для анализа количественных переменных применяли критерии Стьюдента, Манна-Уитни, дисперсионный анализ, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Данна. Оценка взаимосвязи двух признаков проводилась при помощи коэффициентов корреляции Кендалла, Спирмана. Для анализа динамики количественных переменных рассчитывали среднюю арифметическую величину динамических изменений и 95% доверительный интервал для нее. Для разработки диагностической модели был проведен анализ с применением логистической регрессии. Статистически значимым считали результат при вероятности ошибки первого рода (p) менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольший процент улучшения состояния пациентов выявлен при терапии глатирамера ацетатом, чуть ниже были значения при применении финголимоды (табл. 1). Среднее снижение числа обострений в год на фоне этих препаратов было одинаковым. В исследованной группе пациентов среди препаратов наименьшую эффективность показали интерфероны. При терапии натализумабом улучшение зафиксировано у 27,3% пациентов, при этом при терапии данным препаратом наблюдали наименьшее снижение числа обострений. Следует учитывать, что натализумаб назначается пациентам с самым тяжелым неврологическим статусом, у которых всегда су-

Таблица 1

Динамика состояния пациентов на фоне различных видов терапии за 3 года

Препарат	Количество пациентов с улучшением на фоне ПИТРС-терапии		Число обострений РС / год (абс.)
	абс.	%	
Интерфероны n=12	3	25	0,5
Глатирамера ацетат n=15	6	40	0,4
Натализумаб n=11	3	27,3	0,9
Финголимод n=30	11	36,6	0,4

Таблица 2

Динамика неврологического статуса у пациентов с РС по шкале EDSS в зависимости от ПИТРС-терапии

Препарат	Количество пациентов без ухудшения состояния абс. (%)	Ухудшение состояния по шкале EDSS (баллы)
Интерфероны n=12	2 (16,6)	0,6
Глатирамера ацетат n=15	9 (60,0)	0,15
Натализумаб n=11	2 (18,2)	0,95
Финголимод n=30	9 (30,0)	0,49

существует высокий риск возникновения обострений и ухудшения общего состояния пациентов с прогрессированием заболевания. Поэтому даже незначительное улучшение показателей от применения препарата следует отнести к достаточно высоким результатам, и использование натализумаба можно рекомендовать пациентам с высокой частотой обострений РС в анамнезе.

Анализируя динамику неврологического статуса больных по шкале EDSS на фоне ПИТРС-терапии, отмечено отсутствие ухудшения у 60% пациентов, получавших глатирамер ацетат, что объясняется нейропротекторными свойствами этого препарата (табл. 2).

В результате обследования структур заднего сегмента глаза с помощью ОКТ были определены средние значения толщины перипапиллярных нервных волокон у пациентов, получавших различные виды терапии (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что толщина перипапиллярных нервных волокон в височном квадранте (Т) достоверно больше у пациентов, получавших глатирамер ацетат, в отличие от пациентов, получавших терапию финголимодом и натализумабом ($p < 0,001$). Кроме того, она меньше у пациентов, получавших натализумаб, по сравнению с интерферонами ($p < 0,001$). В нижне-височном (TS) сегменте достоверно меньше толщина слоя нервных волокон сетчатки у пациентов, принимавших натализумаб, в отличие от пациентов, использующих терапию глатирамер ацетата ($p < 0,01$). Общая толщина перипапиллярных нервных волокон (G) выше у пациентов при терапии глатирамер ацетата, в сравнении с пациентами на терапии финголимодом ($p < 0,05$) и натализумабом ($p < 0,01$).

Данные различия в показателях толщины перипапиллярных нервных волокон подтверждают, что пациентам с более легким течением РС

назначаются препараты первой линии, такие как интерфероны и глатирамера ацетат, а пациентам с тяжелым неврологическим статусом и агрессивным течением РС – препараты второй линии – натализумаб и финголимод.

При обследовании сетчатки выявлено, что общий макулярный объем (Vol mak) меньше при терапии натализумабом в отличие от глатирамер ацетата и интерферонов ($p < 0,05$). Уменьшение объема ганглиозного слоя (GCL) отмечается у пациентов при терапии финголимодом и натализумабом, при сравнении с пациентами, принимавшими глатирамер ацетат и интерферон ($p < 0,01$). Наряду с этим выявлено уменьшение объема внутреннего плексиформного слоя (INL) при терапии натализумабом в сравнении другими группами препаратов ($p < 0,001$) и его достоверное увеличение – при терапии интерферонами в сравнении с финголимодом (табл. 4).

Таблица 3

Распределение средних значений толщины перипапиллярных нервных волокон (мкм) в зависимости от ПИТРС-терапии

Препарат	Показатели СНВС в мкм, (M±σ)								
	S	TS	NS	T	I	TI	NI	N	G
Интерфероны n=12	119,5± 14,6	127,9± 10,7	111,0± 21,4	60,5± 12,3	119,7± 20,3	132,3± 20,3	108,6± 31,8	68,2± 14,3	87,7± 13,1
Глатирамера ацетат n=15	108,6± 15,3	128,0± 18,4	89,4± 15,5	67,9± 16,5	116,9± 14,8	138,6± 25,3	98,2 ±16,3	65,3± 10,5	90,2± 13,4
Натализумаб n=11	101,6± 13,8	115,5± 18,2	88,2 ±17,1	48,4± 16,2	108,2± 20,6	117,9± 28,4	87,8 ±20,1	59,0 ±15,5	79,2 ±16,6
Финголимод n=30	104,8 ±20,6	118,2 ±22,3	91,6 ±22,0	54,7± 13,1	110,5 ±24,0	127,7 ±25,4	93,6 ±27,6	60,2 ±14,5	82,7 ±15,8

Таблица 4

Распределение средних значений объемов слоев сетчатки (мкм³) в зависимости от ПИТРС-терапии

Препарат	Объем слоев сетчатки (мкм ³ , M±σ)						
	GCL	IPL	INL	OPL	ONL	RPE	Vol mak
Интерфероны n=12	1,001±0,110	0,841±0,084	0,966±0,057	0,782±0,038	1,780±0,147	0,397±0,021	8,55±0,399
Глатирамера ацетат n=15	0,993±0,139	0,820±0,094	0,949±0,049	0,775±0,03	1,761±0,153	0,384±0,029	8,45±0,383
Натализумаб n=11	0,867±0,152	0,721±0,105	0,978±0,066	0,783±0,019	1,782±0,188	0,387±0,013	8,13±0,398
Финголимод n=30	0,924±0,159	0,783±0,112	0,995±0,074	0,777±0,043	1,784±0,201	0,384±0,018	8,33±0,568

Таким образом, полученные результаты соотносятся с показателями толщины перипапиллярных нервных волокон и достоверно подтверждают адекватность назначенной ПИТРС-терапии.

Следует отметить, что при терапии финголимодом отмечается увеличение объема внутреннего ядерного слоя (INL) в сравнении с результатами применения глатирамер ацетата (p<0,01). Это может быть проявлением субклинического отека данного слоя, что в 0,3% случаев, по данным литературы, может приводить у пациентов, получающих финголимод, к микрокистозному отеку сетчатки [11].

В таблице 5 показано, что показатель удельной доли просветов кро-

веносных сосудов относительно общей площади хориоидеи достоверно увеличивается у пациентов, получавших финголимод, в сравнении с пациентами, получавшими глатирамера ацетат (p<0,01), натализумаб (p<0,05) и интерфероны (p<0,001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка показателей зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи у больных с РС на фоне ПИТРС-терапии 1-го и 2-го поколения по изменению толщины перипапиллярных нервных волокон и объема слоев сетчатки подтвердила, что пациентам с более легким течением РС и мень-

шими изменениями морфометрических характеристик заднего сегмента глаза назначались препараты первой линии, такие как интерфероны и глатирамера ацетат, а пациентам с тяжелым неврологическим и глазным статусом при агрессивном течении РС – препараты второй линии: натализумаб и финголимод.

Оценка состояния сосудистой оболочки на фоне различных видов ПИТРС-терапии выявила отличие по препарату финголимод. На терапии финголимодом, в сравнении с остальными группами препаратов, наблюдали увеличение удельной доли просветов кровеносных сосудов относительно общей площади хориоидеи. Это может быть связано

Таблица 5

Распределение средних значений толщины и удельной доли просвета сосудов хориоидеи в зависимости от терапии

Препарат	Среднее ± стандартное отклонение (M±σ)	
	Толщина хориоидеи, мкм	Удельная доля просветов кровеносных сосудов в хориоидее (%%)
Интерфероны	331,62 ± 45,85	0,677 ± 0,062
Глатирамера ацетат	291,96 ± 95,15	0,701 ± 0,100
Натализумаб	339,70 ± 69,73	0,696 ± 0,068
Финголимод	320,74 ± 72,95	0,761 ± 0,091

с побочным воздействием данного препарата на сосудистую оболочку и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Correale J. et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2016; 140(3): 527-546.
2. Шмидт Т.Е. Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. МЕД-пресс-информ, 2010. 272 с.
3. Бойко А.Н. и др. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клинико-демографические особенности на примере популяции одного из округов города. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(2): 10-15.
4. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15(1): 70-85.
5. Шмидт Т.Е. Дифференциальный диагноз оптического неврита (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112(9): 5-9.
6. Iorga R.E., Moraru A., Ozturk M.R., Costin D. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Rom. J. Ophthalmol.* 2018; 62(1): 3-14. PMID: 29796429; PMCID: PMC5959022.
7. Biberacher V. et al. Fatigue in multiple sclerosis: associations with clinical, MRI and CSF parameters. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018; 24(8): 1115-1125.
8. Bargiela D. et al. Selection of first-line therapy in multiple sclerosis using risk-benefit decision analysis. *Neurology*. 2017; 88(7): 677-684.
9. Джапаралиева Н.Т., Лорина Л.В., Буршинов А.О. Оценка типов отношения к болезни у больных с рассеянным склерозом в зависимости от приверженности к терапии ПИТРС. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2017; 17(10): 127-130.
10. Попова Е.В. и др. Поиск оптимальной патогенетической терапии рассеянного склероза: возможность повысить приверженность больных терапии, не снижая ее эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(10): 48-52.
11. London F. et al. Optical coherence tomography: a window to the optic nerve in clinically isolated syndrome. *Brain*. 2019; 142(4): 903-915.