

Микроциркуляторные и функциональные изменения в сетчатке и каналах зрительной системы при рассеянном склерозе

Е.П. Лантух — к. м. н., научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения
им. С.В. Кравкова¹

М.В. Зуева — д. б. н., профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения
им. С.В. Кравкова¹

И.В. Цапенко — к. б. н., старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения
им. С.В. Кравкова¹

О.В. Зайцева — к. м. н., ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки
и зрительного нерва¹

М.Н. Захарова — д. м. н., руководитель 6-го неврологического отделения,
руководитель Федерального научного центра рассеянного склероза²

Н.М. Маглакелидзе — к. м. н., научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения
им. С.В. Кравкова¹

Т.О. Симанив — к. м. н., младший научный сотрудник 6-го неврологического отделения²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19

² ФГБУН «Научный центр неврологии», 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

Цель: сопоставить тонкие изменения морфологии и микроциркуляции сетчатки и диска зрительного нерва с функциональной активностью каналов зрительной системы у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и оптическим невритом (ОН) в анамнезе. **Материал и методы.** Обследовано 19 больных РС ремиттирующего течения (длительность около 4 лет) с давностью ОН около 6 мес. Выполнены стандартные неврологические и офтальмологические обследования, оптическая когерентная томография (ОКТ) с протоколом ОКТ-ангиография (RTVue XR 100 Avanti). Регистрировали транзистентные паттерн электроретинограммы (ПЭРГ) и зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) на реверсирующие черно-белые, яркостные (черно-желтые) и хроматические (красно-зеленые и сине-желтые) паттерны (RETIport/scan, Roland Consult, Германия). **Результаты.** На уровне поверхностного капиллярного сплетения в парафовеальной зоне снижена плотность и площадь сосудов, существенно снижен индекс кровотока (82,6 % от контроля). Не обнаружено достоверных изменений кровотока в перипапиллярной зоне. Статистически значимо укорочена латентность компонента P50 в ПЭРГ ответах на все стимулы. Латентность N95 удлинена в среднем на 10 % от значений в группе контроля. Амплитуда пика N95 ПЭРГ умеренно снижена. Удлинение времени кульминации пика P100 реверсирующего паттерна ЗВП (ПЗВП) в ответах на яркостные и хроматические стимулы статистически значимо в ответах на сине-желтые паттерны с размерами 16° и 0,3°. Уменьшение толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК) высоко коррелирует со снижением микроциркуляции в поверхностном капиллярном сплетении. **Заключение.** Документированы ранние изменения ретикулярной функции у больных РС небольшой длительности с ОН в анамнезе с почти равным вовлечением в патологический процесс ганглиозных клеток и путей парво-, магно- и кониоцеллюлярной систем. Впервые установлены прямые корреляции между показателями микроциркуляции и морфометрии внутренней сетчатки. Показана клиническая значимость одновременного

выявления у больных РС задержки латентности пика P100 ПЗВП и снижения толщины КГК и слоя нервных волокон сетчатки.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптический неврит, паттерн-ЭРГ, зрительные вызванные корковые потенциалы, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, микроциркуляция.

Для цитирования: Лантух Е.П., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Микроциркуляторные и функциональные изменения в сетчатке и каналах зрительной системы при рассеянном склерозе. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 29-41. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-29-41

Нейродегенерация, развивающаяся на ранних стадиях демиелинизирующих заболеваний, лежит в основе стойкого необратимого неврологического дефицита, формирующегося даже в случаях небольшой продолжительности заболевания [1–3]. У таких пациентов практически всегда возникают различные проблемы со зрением. Отмечают, что в 45–75 % случаев оптический неврит (ОН) является дебютом рассеянного склероза (РС), клинические признаки которого могут обнаруживаться через 3–5 лет после первого эпизода ОН [4, 5]. На ранних стадиях демиелинизирующего процесса отмечали истончение слоя нервных волокон сетчатки, изменение толщины наружного (НЯС) и внутреннего (ВЯС) ядерных слоев, поражение глиальных элементов и сосудистые нарушения [5–11]. Степень выраженности этих изменений зависит от течения РС, давности заболевания и эпизодов ОН, их частоты. В работах S. Saidha и соавт. [12, 13] описан фенотип РС с ранним поражением ВЯС и НЯС сетчатки. Используя спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) и мультифокальную электро-ретинографию (мфЭРГ), авторы документировали преимущественное истончение макулярной области со значительным снижением толщины внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки на фоне относительно сохранного слоя ганглиозных клеток (ГК). Изучение характера нарушений в зрительной системе, как полагают, может помочь в уточнении патогенеза демиелинизирующих поражений центральной нервной системы (ЦНС) [14]. Число ошибочных диагнозов сегодня достигает 30 %, сложность представляет также дифференциальная диагностика клинически изолированного синдрома от классического течения РС [15].

Часто у пациентов с РС обнаруживается удлинение латентности пика P100 зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на реверсирующий паттерн ЗВП (ПЗВП), что может свидетельствовать о демиелинизирующем поражении зрительного пути. Реже отмечается угнетение амплитуды пиков ПЗВП. Если у пациентов с РС имелись эпизоды ОН, изменения в ПЗВП бывают более выраженными и зависят от давности обострения [16–19]. При общем нисхо-

дящем характере поражения зрительных путей при РС сетчатка рано вовлекается в патологический процесс, а следовательно, ЭРГ на реверсирующий паттерн (ПЭРГ), которая зависит от функции ГК сетчатки и их аксонов, наряду с ПЗВП, может оказаться ценным маркером ранних стадий заболевания [5, 7, 8, 13, 20]. Технологии визуализации постоянно совершенствуются. Новый алгоритм ОКТ сетчатки — ОКТ-ангиография (ОКТ-А) позволяет сегодня объективно оценивать микроциркуляторные параметры на уровне поверхностного и глубокого капиллярных сплетений. В единичных публикациях описано изменение кровотока в диске зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с РС [21], но до настоящего времени не сопоставлялись альтерации морфологических, функциональных и микроциркуляторных параметров при РС.

ЦЕЛЬЮ исследования было сопоставление тонких изменений морфологии и микроциркуляции сетчатки и ДЗН, а также функциональной активности каналов зрительной системы у пациентов с ремитирующим РС и ОН в анамнезе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 19 пациентов с ремитирующим течением РС и ОН в анамнезе. Срок давности острого эпизода ОН — около 8,5 мес, парные глаза из исследования исключались. Средний возраст пациентов — около 30 лет (табл. 1). Все больные имели небольшую продолжительность заболевания РС (в среднем около 4 лет), прошли полное неврологическое обследование в ФГБНУ «Научный центр неврологии». Неврологический статус оценивался невропатологом, проводилась МРТ головного мозга в стандартных режимах (для выявления очагов), в режиме подавления жира (измерение поперечного сечения, накопление контраста) и в режиме оценки атрофии головного мозга. На момент обследования у всех пациентов РС находился в стадии ремиссии. Стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, компьютерную периметрию (Octopus-900, Haag-Streit,

Швейцария), пневмотонометрию, проводилось на базе МНИИ ГБ им. Гельмгольца. По результатам стандартного офтальмологического осмотра никаких патологических изменений переднего отдела глаза не выявлено. На глазном дне отмечалась монотонность или височная декolorация ДЗН. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) составляла от 0,7 до 1,0 с коррекцией, офтальмотонус находился в пределах нормальных значений. По данным компьютерной периметрии светочувствительность сетчатки снижена в среднем до 25,7 дБ, отмечались относительные скотомы в парацентральных отделах полей зрения.

Группу контроля составили 15 практически здоровых людей соответствующей возрастной группы. Общая характеристика групп представлена в таблице 1.

Морфометрические параметры и особенности микроциркуляционного русла сетчатки и ДЗН оценивали с помощью ОКТ-А на томографе RTVue XR Avanti. Реализованный в томографе RtVue xR Avanti способ ОКТ-А с помощью SSADA алгоритма основан на анализе разницы (декорреляции) последовательных ОКТ-сканов. В исследовании использовалась бета-версия программного обеспечения Angio-Analytic для автоматического расчета площади перфузируемой сосудистой сети в зоне сканирования (Flow Area) и для расчета индекса кровотока. В нашей работе измерения проводили в зоне сканирования 3 × 3 мм, оценивали изменения поверхностной капиллярной сети в парафовеальной зоне. Параметр Flow Area (в мм²) определяет площадь перфузируемых сосудов в выбранном слое сканирования, попадающих в измеряемую зону, ограниченную окружностью диаметром 2,5 мм. Согласно SSADA-алгоритму, чем сильнее кровотоки, тем больше разница между

последовательными сканами сетчатки и тем больше значение декорреляции. Безразмерный индекс кровотока рассчитывался как усредненное по площади измерение значения декорреляции в исследуемой зоне сетчатки, т. е. он зависит как от плотности сосудистой сети, так и от средней величины микроциркуляции крови в капиллярах в этой зоне. Поверхностный слой (superficial) ОКТ-ангиограммы внутренней сетчатки включает сосуды поверхностного сосудистого сплетения сетчатки (в слое ГК) и сосудистую сеть в слое нервных волокон сетчатки, начинаясь с 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны и до уровня 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя (ВПС).

Электрофизиологические исследования выполнены с помощью RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). Регистрировали транзистентные ПЭРГ и реверсирующие ПЗВП на шахматные паттерны с угловым размером ячеек 16, 0,8 и 0,3° (или 960, 48 и 18') с частотой реверса 4 рев/с (2 Гц). ПЭРГ и ПЗВП записывали на стандартные черно-белые (BW) паттерны с контрастом 97 %, на паттерны чисто яркостного и чисто хроматического контраста. В черно-желтых (BY) яркостных паттернах контраст составлял 90 %. Средняя яркость для BW- и BY-паттернов равнялась, соответственно, 37 и 17 кд/м². В стимулах хроматического контраста (цветовое отношение 50 %) использовали цветоопponentные равнояркие красные и зеленые ячейки (RG-паттерн) для преимущественной стимуляции парвоцеллюлярной системы (P) и равнояркие синие и желтые ячейки (BlueY-паттерн), преимущественно стимулирующие кониоцеллюлярную систему (K). Для создания цветоопponentных реверсирующих паттернов использовали протоколы хроматической стимуляции, заложенные в настройках стандартного оборудования Roland Consult (Science). ПЭРГ и ПЗВП записывали одновременно и монокулярно. Для регистрации ПЭРГ активным электродом являлся конъюнктивальный петельный электрод НК-Loop, референтным электродом служил Ag/AgCl чашечный электрод, размещаемый у наружного края орбиты исследуемого глаза. Запись ПЗВП выполняли с помощью чашечных Ag/AgCl-электродов. Активный электрод размещался на скальпе в точке Oz и референтный электрод — на лбу, в точке Fz. Общий заземляющий электрод для всех записей располагался на мочке уха. Исследования проводили с естественным размером зрачка (в среднем 3,6 мм). При расстоянии до монитора 30 см угловой размер полуполя стимуляции составлял

Таблица 1. Клиническая характеристика групп
Table 1. Clinical characteristics of groups

Показатели Parameters	Контроль Control	PC + ON MS + ON
Количество человек/глаз Number of people/eyes	15/30	19/21
Возраст Age	28 [25,0; 30,0]	30 [28,0; 32,0]
Пол (М/Ж) Sex (M/F)	7/8	7/12
МКОЗ Maximal corrected visual acuity	1 [1,0; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]
Количество эпизодов ОН Number of episodes ON	—	1 [1,0; 2,0]
Давность последнего эпизода ОН, мес Long lasting episode of ON, months	—	8,5 [7,0; 11,0]
Длительность заболевания, лет Duration of the disease, years	—	4 [3,0; 5,0]
EDSS	—	2,9 [2,4; 3,5]

Примечание. EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала степени инвалидизации для оценки неврологических поражений при РС.
Note. EDSS — Expanded Disability Status Scale; MS — multiple sclerosis; ON — optic neuritis.

26,6 угловых градусов. Размер стимулируемого поля зрения был значительно шире стандартного, чтобы содержать большее количество реверсирующих элементов паттерна, а также включить активность от экстрафовеальной сетчатки, которая нередко бывает особенно уязвимой при поражении зрительных путей (например, при глаукоме [22]).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета прикладных программ Statistica 8.0. Результаты исследования параметров в группах сравнения представлены в виде Me [25; 75], где Me — медиана, 25 % — первый, 75 % — третий процентиля. Для оценки достоверности различий между независимыми группами использовали U-тест Манна — Уитни. Для выявления корреляций использовался корреляционный анализ по Спирмену. Степень достоверности различий оценивалась при критических пороговых значениях $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОКТ и ОКТ-А. Результаты ОКТ-исследований показывают статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение толщины сетчатки в пара- и перифовеальной зонах, снижение тотального макулярного объема (ТМО) у пациентов с РС и ОН в анамнезе в сравнении с группой контроля.

Изменения касались в основном внутренних слоев сетчатки, а именно: резко снижалась толщина комплекса ГК (КГК), включающего в себя слой нервных волокон, слой ГК и внутренний плексиформный слой, отмечалось увеличение объемов фокальных и особенно глобальных потерь ГК (табл. 2). Средние значения перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) были достоверно снижены в об-

ласти верхнего и нижнего сегментов. У больных с РС также имелось снижение площади нейроретинального пояска (табл. 3). Отмечена большая степень изменений толщины КГК по сравнению с потерей перипапиллярного СНВС.

Используя протоколы ОКТ-А, мы оценили Flow Area — площадь, занимаемую сосудами микроциркуляторного русла сетчатки в парафовеальной зоне диаметром 2,5 мм, Parafovea Vessel Density — их относительную плотность в этой зоне в процентах от общей площади измеряемой зоны и среднее значение индекса кровотока (табл. 4).

Наибольшие изменения параметров микроциркуляции выявлены на уровне поверхностного капиллярного сплетения, расположенного в толще КГК, который значительно истончился у пациентов с РС + ОН. Отмечено статистически значимое уменьшение площади сосудов в парафовеа у пациентов с РС и ОН в анамнезе, в сравнении с группой контроля (рис. 1).

Выявлено значимое и более выраженное в сравнении с другими параметрами микроциркуляции снижение индекса кровотока в парафовеальной зоне у больных РС с ОН в анамнезе (рис. 2), который в среднем был на 17,4 % ниже нормы, относительная плотность сосудов — на 9 %. Учитывая выраженные изменения микроциркуляции в фовеа, с помощью программы Angio Analytic проведена оценка площади центральной аваскулярной зоны сетчатки. У больных РС + ОН установленная площадь центральной аваскулярной зоны (в среднем 0,420 мм²) была несколько выше значений в группе контроля (0,320 мм²). У некоторых пациентов она более значительно превышала среднюю норму (рис. 3), выявленные отличия были статистически недостоверны, что, возможно, связано с малым размером выборки.

Таблица 2. Анализ толщины КГК у пациентов с РС + ОН в сравнении с группой контроля

Table 2. Analysis of the thickness of the complex of ganglion cells in patients with MS + ON in comparison with the control group

Группа Group	Средняя толщина Average thickness	Верхний сегмент Upper segment	Нижний сегмент Lower segment	FLV, % FLV, %	GLV, % GLV, %
Контроль, n = 30 Control, n = 30	99,57 [95,6; 103,0]	98,74 [95,3; 101,6]	100,8 [95,1; 103,0]	0,425 [0,1; 0,7]	0,932 [0,4; 1,99]
РС + ОН, n = 21 MS + ON, n = 21	79,3*** [72,98; 85,0]	79,2*** [73,2; 85,1]	80,6*** [72,7; 86,4]	5,8*** [2,84; 9,0]	14,95*** [10,0; 22,5]

Примечание. В таблицах 2–4: n — количество глаз; значимость различий по сравнению с группой контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Note. In tabl. 2–4: n — is the number of eyes; the significance of differences in comparison with the control group:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 3. Анализ перипапиллярной толщины СНВС и площади нейроретинального пояска у пациентов с РС + ОН в сравнении с группой контроля

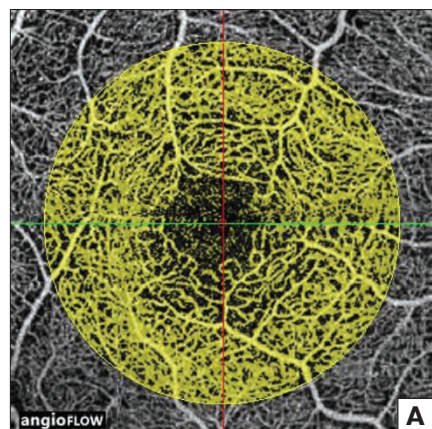
Table 3. Analysis of the peripapillary thickness of the retinal nerve fibers layer (RNFL) and the area of the neuroretinal rim in patients with MS + ON in comparison with the control group

Группа Group	Средняя толщина Average thickness	Верхний сегмент Upper segment	Нижний сегмент Lower segment	Площадь нейроретинального пояска, мм ² Area of the neuroretinal rim, mm ²
Контроль, n = 30 Control, n = 30	102,7 [101,0; 104,0]	105,29 [103,0; 108,0]	100,05 [96,0; 103,0]	1,39 [1,26; 1,62]
РС + ОН, n = 21 MS + ON, n = 21	88 [79,0; 90,0]	90*** [82,0; 94,0]	81,5*** [77,0; 90,0]	1,13* [0,96; 1,44]

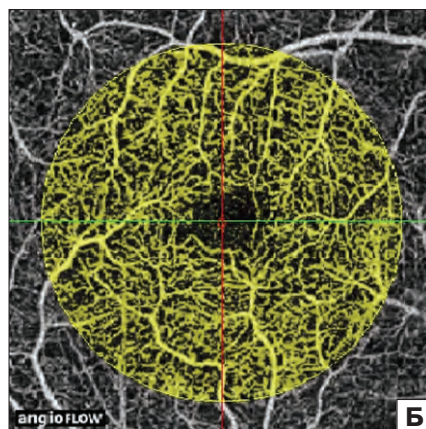
Таблица 4. Показатели микроциркуляции в поверхностном сосудистом сплетении парафовеальной зоны у пациентов с РС + ОН в сравнении с группой контроля

Table 4. Indices of microcirculation in the superficial vascular plexus of the parafoveal zone in patients with MS + ON in comparison with the control group

Группа Group	Площадь сосудов, мм ² Vessel area, mm ²	Относительная плотность сосудов, % Relative vascular density, %	Индекс кровотока Blood flow index
Контроль, n = 30 Control, n = 30	3,11 [3,0; 3,2]	66 [65; 69]	0,069 [0,065; 0,073]
РС + ОН, n = 21 MS + ON, n = 21	2,86** [2,74; 3,03]	60,5** [57; 64]	0,059** [0,057; 0,063]
% от нормы % of the norm	91,9	91	82,6



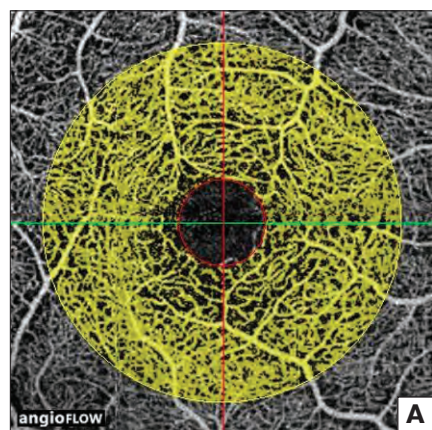
Flow Area (mm²): 3,445



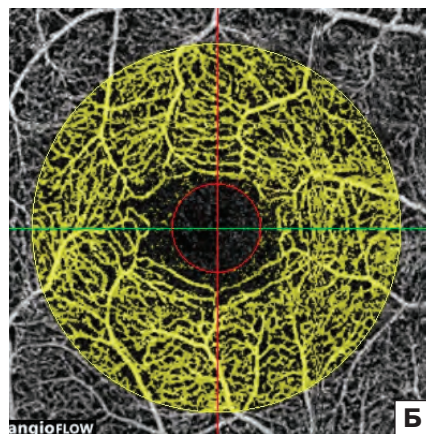
Flow Area (mm²): 2,854

Рис. 1. Данные ОКТ-А в норме (А) и при РС + ОН (Б): у пациента значительно снижена площадь сосудов в парафовеальной зоне.

Fig. 1. Angio-OCT data in norm (A) and in MS + ON (B): in the patient, the vessel area is significantly reduced in the parafoveal zone.



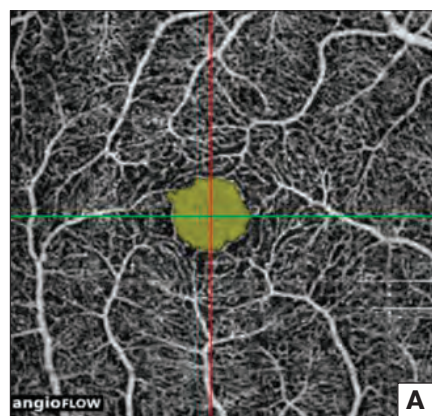
Parafovea Vessel Density/Index: 73% /0,081



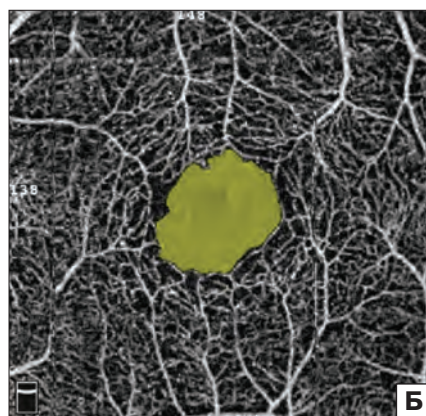
Parafovea Vessel Density/Index: 57% /0,057

Рис. 2. Данные ОКТ-А в норме (А) и при РС + ОН (Б): снижение относительной плотности сосудов и среднего значения индекса кровотока в парафовеальной зоне.

Fig. 2. Angio-OCT data in the norm (A) and MS + ON (B): the decrease in the relative vascular density and mean value of the blood flow index in the parafoveal area.



Non Flow Area (mm²): 0,202



Non Flow Area (mm²): 0,538

Рис. 3. Данные ОКТ-А в норме (А) и при РС + ОН (Б).

Fig. 3. Angio-OCT data in the norm (A) and MS + ON (B).

Площадь перипапиллярных сосудов, их относительная плотность и среднее значение индекса кровотока были оценены также в зоне, охватывающей ДЗН (в полосе шириной 700 мкм от края ДЗН), в поверхностном слое толщиной 100 мкм от внутренней пограничной мембраны (табл. 5).

Эти показатели в среднем по группе статистически значимо не отличались от группы контроля, однако почти у трети пациентов (6 чел.) с выраженным снижением толщины СНВС они были резко снижены (рис. 4).

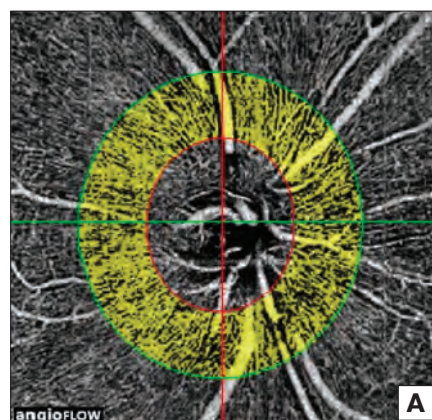
Электрофизиологические исследования. В исследованиях отмечены сходные тенденции изменений ПЗВП и ПЭРГ для всех стимулов. Выявлено статистически значимое укорочение латентности компонента P50 в ПЭРГ-ответах на хроматические, яркостные и стандартные BW-паттерны всех размеров. Наиболее значительное укорочение латентности пика P50 установлено в ответе на BlueY-паттерны (до 41,74 мс при средней норме $49,5 \pm 1,6$ мс). Только в ПЭРГ-ответе на BW-паттерны с угловым размером $0,3^\circ$ отмечено значимое снижение амплитуды P50 (табл. 6, рис. 5).

Таблица 5. Параметры микроциркуляции перипапиллярных капилляров у пациентов с РС + ОН в сравнении с группой контроля
Table 5. Parameters of microcirculation of peripapillary capillaries in patients with MS + ON in comparison with the control group

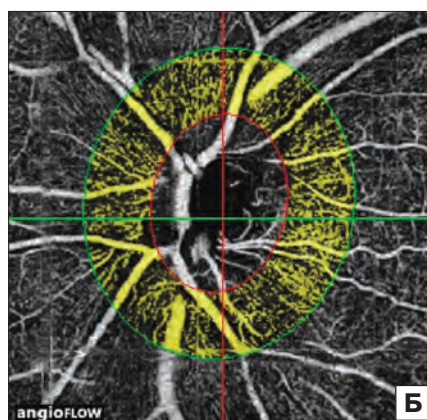
Группа Group	Площадь сосудов, мм ² Vessel area, mm ²	Плотность сосудов, % Vascular density, %	Индекс кровотока Blood flow index
Контроль, n = 30 Control, n=30	2,994 [2,914; 3,019]	65 [64; 68]	0,066 [0,061; 0,066]
РС + ОН, n = 21 MS + ON, n=21	2,947 [2,689; 3,070]	64 [60; 68]	0,063 [0,06; 0,071]
% от нормы % of the norm	98	98	95,4

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — is the number of eyes.



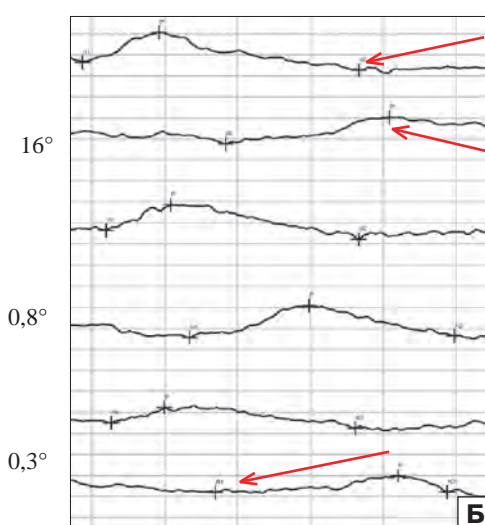
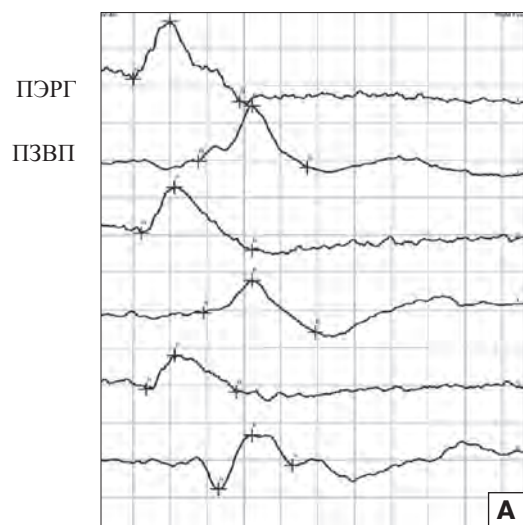
Outer Vessel Density/Index: 71% /0,072



Outer Vessel Density/Index: 48% /0,050

Рис. 4. Данные ОКТ-А в норме (А) и при РС + ОН (Б): снижение толщины перипапиллярного СНВС.

Fig. 4. Angio-OCT data in norm (A) and MS + ON (B): the decrease in a thickness of the peripapillary RNFL.



Удлинение времени кульминации и снижение амплитуды N95

Удлинение времени кульминации и снижение амплитуды P100

Укорочение времени кульминации и снижение амплитуды P50

Рис. 5. Данные ПЭРГ/ПЗВП на BW паттерн в норме (А) и при РС + ОН (Б).

Fig. 5. The PERG / VEP on a black and white pattern in norm (A) and in MS + ON (B): an elongation of the culmination time and a decrease in the amplitude of N95; a shortening of the culmination time and a decrease in the P50 amplitude.

Таблица 6. Достоверные различия амплитуды (А) и латентности (Т) компонентов ПЭРГ/ПЗВП в сравнении с группой контроля
Table 6. Significant differences in the amplitude (A) and latency (T) of the components of PERG /VEP in comparison with the control group

Паттерны Patterns	Компоненты Components	p-level
BW	16°P100 (Т)	0,046400
	0,3°P50 (А)	0,046400
	16°P50 (Т)	0,027709
	0,8°P50 (Т)	0,027709
	0,3°P50 (Т)	0,046400
	16°N95 (Т)	0,027709
BY	16°P100 (Т)	0,046400
	0,8°P50 (А)	0,046400
	16°P50 (Т)	0,027709
	0,8°P50 (Т)	0,027709
RG — нет достоверных различий RG — there are no significant differences		
BlueY	16°P100 (А)	0,046400
	16°P100 (Т)	0,046400
	0,3°P100 (Т)	0,027709
	0,3°P50 (Т)	0,046400

Время кульминации компонента N95 было удлинено в среднем на 10 % в сравнении с группой контроля. Задержка латентности была значимой в ответах на BW- и BlueY-паттерны.

Амплитуда пика N95 ПЭРГ была умеренно сниженной для стимулов всех угловых размеров. Удлинение времени кульминации пика P100 ПЗВП в ответах на яркостные и хроматические стимулы было статистически значимым только в ответах на BlueY-паттерны с угловым размером 16 и 0,3°. Изменения амплитуды ПЗВП были гораздо менее выраженными по сравнению с пиковой латентностью P100 (см. табл. 6).

Корреляционный анализ. Впервые в нашей работе у пациентов с РС исследованы показатели микроциркуляции в парафовеолярной и перипапиллярной зоне, функциональное состояние каналов зрительной системы и выполнен корреляционный анализ этих показателей. Обнаружено существование прямых корреляций между средней толщиной парафовеолярной зоны сетчатки и площадью микроциркуляторного русла сосудов в парафовеа, а также между степенью снижения тотального макулярного/фовеального объемов и уменьшением площади сосудов. Сильная обратная корреляция выявлена для изменений объемов фокальных и глобальных потерь КГК и микроциркуляции в парафовеолярной зоне. Чем больше объем потерь, тем меньше площадь сосудистого русла. Снижение показателей индекса кровотока и плотности сосудов прямо коррелирует с уменьшением тотального макулярного объема, средней толщины сетчатки в парафовеолярной зоне

и средней толщины КГК, а также обратно связано с объемом глобальных потерь. Корреляционный анализ также показал, что изменения микроциркуляции в поверхностном капиллярном сплетении сопровождаются снижением толщины КГК.

Несмотря на отсутствие значимых изменений показателей перипапиллярного кровотока, обнаружены прямые корреляции между ними и толщиной перифовеа в верхнем и нижнем сегментах, средней толщиной КГК, площадью нейроретинального пояса и обратная корреляционная взаимосвязь — с уровнем глобальных потерь. У больных РС установлены обратные корреляционные взаимосвязи между временем кульминации пика P100 ПЗВП и толщиной СНВС, толщиной КГК, индексом кровотока и площадью сосудов в парафовеолярной зоне (табл. 7). Показано, что пиковая латентность N95 ПЭРГ также обратно коррелирует с толщиной СНВС, плотностью сосудов в парафовеа, площадью сосудов в парафовеа и плотностью перипапиллярных капилляров. Время кульминации P50 прямо коррелирует с площадью нейроретинального пояса, плотностью перипапиллярных капилляров и индексом перипапиллярного кровотока.

Как следует из таблицы 7, наибольшее число сильных взаимосвязей между показателями электрофизиологического исследования и кровотоком имеется для BW-паттерна и пика P100 ПЗВП. Показатели микроциркуляции обратно коррелируют с латентностью пика P100 ПЗВП. Пиковая латентность P50 ПЭРГ на крупные RG-паттерны (16°) обратно коррелирует с плотностью и площадью сосудов в парафовеа. Показана прямая корреляция между укорочением пиковых латентностей P50 ПЭРГ на хроматические RG- и BlueY-паттерны и снижением кровотока. Обратная корреляционная взаимосвязь найдена между пиковой латентностью N95 в ответах на BY-паттерн и перипапиллярной микроциркуляцией.

Снижение уровня кровотока в поверхностном капиллярном сплетении в нашем исследовании сопровождалось удлинением времени кульминации N95. В отличие от компонентов ПЭРГ, мы не нашли корреляционных взаимосвязей показателей кровотока в перипапиллярной зоне с параметрами ПЗВП (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения комплекса ганглиозных клеток и микроциркуляции сетчатки. Выявленные нами морфологические изменения согласуются с данными других исследований [5–8, 11]. ГК сетчатки рано вовлекаются в патологический процесс при РС. Изменения в КГК проявляются в виде его истончения, увеличения объемов фокальных и глобальных потерь [6, 11]. Измерение толщины КГК отличается большей точностью по сравнению с толщиной СНВС (которая часто маскируется отеком при ОН), и результаты лучше коррелируют с изменениями

Таблица 7. Корреляционный анализ параметров микроциркуляции в параfoвеа и ПЗВП (P100) / ПЭРГ (P50, N95) на различные хроматические и ахроматические паттерны

Table 7. Correlation analysis of parameters of microcirculation in the parafovea and VEP (P100) / PERG (P50, N95) for various chromatic and achromatic patterns

Паттерны Patterns	Попарные корреляции Pairwise correlations	Spearman	p-level
BW	Площадь сосудов в параfoвеа & 0,3°P100 (A) Vessel area & 0,3°P100 (A)	0,637363	0,019118
	Площадь сосудов в параfoвеа & 16°P100 (T) Vessel area & 16°P100 (T)	-0,571429	0,041342
	Плотность сосудов в параfoвеа & 0,3°P100 (A) Vascular density & 0,3°P100 (A)	0,750718	0,003106
	Плотность сосудов в параfoвеа & 0,8°N95 (T) Vascular density & 0,8°N95 (T)	-0,584508	0,035910
	Индекс кровотока в параfoвеа & 0,3°P100 (A) Blood flow index & 0,3°P100 (A)	0,796146	0,001129
	Индекс кровотока в параfoвеа & 16°P100 (T) Blood flow index & 16°P100 (T)	-0,592289	0,032936
	Индекс кровотока в параfoвеа & 0,8°P100 (T) Blood flow index & 0,8°P100 (T)	-0,594483	0,032131
BY	Индекс кровотока в параfoвеа & 16°P100 (T) Blood flow index & 16°P100 (T)	-0,556476	0,048253
RG	Площадь сосудов в параfoвеа & 16°P50 (T) Vessel area & 16°P50 (T)	-0,551271	0,041016
	Плотность сосудов в параfoвеа & 16°P50 (T) Vascular density & 16°P50 (T)	-0,542733	0,044923

Примечание. А — амплитуда ответа; Т — время кульминации; 16, 0,8 и 0,3° — угловые размеры ячеек паттернов.

Note. A — is the amplitude of the response; T — time of climax; 16°, 0,8° and 0,3° — the angular dimensions of the cells of the patterns.

Таблица 8. Корреляционный анализ параметров микроциркуляции поверхностных перипапиллярных капилляров и ПЭРГ на различные хроматические и ахроматические паттерны

Table 8. Correlation analysis of parameters of microcirculation of superficial peripapillary capillaries and PERG for various chromatic and achromatic patterns

Паттерны Patterns	Попарные корреляции Pairwise correlations	Spearman	p-level
BW	Плотность перипапиллярных капилляров & 0,8°P50 (T) Density of peripapillary capillaries & 0,8°P50 (T)	-0,612210	0,026146
BY	Плотность перипапиллярных капилляров & 0,8°N95 (T) Density of peripapillary capillaries & 0,8°N95 (T)	-0,715690	0,005943
	Индекс кровотока перипапиллярный & 0,8°N95 (T) Blood flow index peripapillary & 0,8°N95 (T)	-0,658402	0,014413
RG	Плотность перипапиллярных капилляров & 0,3°N95 (T) Density of peripapillary capillaries & 0,3°N95 (T)	0,642313	0,013250
BlueY	Плотность перипапиллярных капилляров & 16°P50 (T) Density of peripapillary capillaries & 16°P50 (T)	0,574920	0,031497
	Плотность перипапиллярных капилляров & 0,3°P50 (T) Density of peripapillary capillaries & 0,3°P50 (T)	0,595350	0,024690
	Индекс кровотока перипапиллярный & 16°P50 (T) Blood flow index peripapillary & 16°P50 (T)	0,661150	0,010035
	Индекс кровотока перипапиллярный & 0,3°P50 (T) Blood flow index peripapillary & 0,3°P50 (T)	0,622933	0,017327

Примечание. Корреляции для P100 ПЗВП статистически незначимы.

Note. Correlations for P100 VEP are statistically insignificant.

зрительных функций пациента [13]. У больных РС значительное истончение внутренней сетчатки ассоциируется с возникновением активных T2 и накапливающих гадолиний очагов демиелинизации в головном мозге и коррелирует с продолжительностью заболевания и степенью инвалидизации по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale — EDSS). При наличии всех этих факторов толщина КГК снижается в среднем на 70 % от нормы [11, 12, 23]. По данным литературы, потеря СНВС идет вне зависимости от развития ОН, однако при наличии клинических проявлений ОН степень истончения СНВС более выражена, и максимальное снижение толщины перипапиллярного СНВС обнаруживается в темпоральном сегменте ДЗН [24, 25]. Изменения в СНВС наиболее существенны при вторично прогрессирующем течении РС [24, 26]. Показаны корреляции между средней толщиной перипапиллярного СНВС и степенью когнитивного снижения и физической нетрудоспособности [27], прямая корреляция между толщиной слоя СНВС и индексом атрофии головного мозга [28].

В нашей работе значимое снижение средних значений перипапиллярного СНВС найдено в верхнем и нижнем сегментах, но наибольшие потери были характерны для КГК. У одной пациентки обнаружен макулярный микрокистозный отек, возникновение которого во внутреннем ядерном слое считается предиктором обострения заболевания и ассоциируется с более выраженным снижением толщины перипапиллярного СНВС [10, 13].

Многими авторами описаны достоверные изменения СНВС и площади нейроретинального пояса при РС, как последствия ОН, так и без его клинических проявлений [6, 11–13, 19–21, 23, 28]. Результаты наших предыдущих исследований также

поддерживают эти наблюдения [5, 7, 8]. В данной работе нами не обнаружены значимые изменения площади и относительной плотности перипапиллярных сосудов. Среднее значение индекса перипапиллярного кровотока также практически не отличалось от контрольных величин. Однако почти у трети пациентов с РС и ОН с выраженным снижением толщины СНВС показатели микроциркуляции в зоне параfoвеа были снижены.

В недавнем исследовании X. Wang и соавт. [29] обнаружили статистически значимое снижение плотности сосудов в ДЗН, но перипапиллярная зона ими не оценивалась, и не выявлено изменений микроциркуляции в зоне параfoвеа, что явилось неожиданным, учитывая отмеченные в публикации изменения в КГК сетчатки [21]. В головном мозге, как известно, повреждение мелких сосудов и гематоэнцефального барьера характерно для РС и возникает раньше нарушений иммунной регуляции, что, по мнению исследователей, может происходить и в сетчатке [30]. В отличие от X. Wang и соавт. [29], у больных РС с ОН мы не нашли статистически значимого уменьшения площади сосудов в параfoвеа и снижения среднего значения индекса кровотока в параfoвеальной зоне, однако наибольшие изменения показателей микроциркуляции были обнаружены на уровне поверхностного капиллярного сплетения, расположенного в истонченном КГК.

Функция каналов зрительной системы при РС. Известно, что магно- (М), парво- (П) и кониоцеллюлярные (К) пути начинаются в различных типах ГК, которые посылают аксоны в латеральное коленчатое тело, и оканчиваются в специфических слоях первичной зрительной коры V1. Бессимптомная потеря зрения характеризует начало многих нейродегенеративных заболеваний сетчатки и головного мозга [31]. Поэтому знание дифференциального вклада М-, П- и К-путей в субклинические зрительные нарушения может помочь в прогнозе течения заболевания, его ранней диагностике и мониторинге прогрессирования, выборе адекватного лечения. Даже в отсутствие клинических признаков нарушений в зрительной системе более чем у половины пациентов с РС выявляют субклиническое вовлечение зрительного нерва, проявляющееся удлинением времени кульминации компонента P100 ПЗВП [18, 19, 32]. По специфике изменений амплитуды ранних (позитивных и негативных) компонентов ПЗВП, отражающих активацию М- и Р-систем, С.В. Муравьева и соавт. идентифицировали две группы больных РС с преимущественным поражением М- или Р-каналов [33, 34].

Психофизические и электрофизиологические исследования каналов зрительной системы и методы нейровизуализации сегодня все шире используют в офтальмологии. Описаны изменения зрительных путей при РС [31, 35–40], глаукоме [38, 41], болезни Паркинсона [42, 43], болезни Альцгеймера [44–46], шизофрении [47, 48]. В нашем исследовании отме-

чены близкие по тенденции изменения ЗВП и ПЭРГ на реверсивные паттерны с модуляцией яркостного и хроматического контраста, которые указывают на почти равное вовлечение в патологический процесс различных зрительных каналов у нашей категории больных с небольшой длительностью РС и ОН в анамнезе. Отмечено значительное укорочение пиковой латентности P50 ПЭРГ, особенно выраженное для BlueY-паттерна. Это укорочение не может быть связано с макулярной дисфункцией, а также, учитывая снижение амплитуды N95, может отражать потерю некоторых ГК сетчатки. Время кульминации N95, отражающего спайковую активность ГК, было удлинено в среднем на 10 % от значений в группе контроля, будучи статистически значимым только для BW- и BlueY-паттернов.

Сравнение результатов электрофизиологических и морфометрических исследований и ОКТ-А сетчатки. Нами впервые установлены прямые корреляции между показателями микроциркуляции и морфометрии сетчатки. Толщина КГК показала высокую корреляционную взаимосвязь с состоянием микроциркуляции в поверхностном капиллярном сплетении. Мы предполагаем, что изменения кровотока, которые ассоциируются со снижением толщины КГК, по крайней мере частично могут являться его причиной и приводить к нарушению кровоснабжения внутренней сетчатки. Это, в свою очередь, должно закономерно приводить к ухудшению функциональной активности составляющих ее клеточных элементов. У больных РС время кульминации пика P100 ПЗВП, являющегося интегральным маркером сохранности всего зрительного пути, коррелировало с толщиной СНВС, толщиной КГК, индексом кровотока и площадью сосудов в параfoвеальной зоне. Время кульминации компонента N95 ПЭРГ-ответа, отражающего спайковую активность ГК, обратно коррелировало с толщиной СНВС, плотностью и площадью сосудов в параfoвеа и плотностью перипапиллярных капилляров. В то же время пиковая латентность P50 ПЭРГ, отражающего неспайковую активность нейронов внутренней сетчатки, включая ГК, показала прямую корреляционную взаимосвязь с площадью нейроретинального пояса, плотностью перипапиллярных капилляров и индексом перипапиллярного кровотока.

В более ранней работе [49] у больных РС без ОН показана корреляционная взаимосвязь между толщиной СНВС и параметрами ПЭРГ, но не ЗВП. В нашем исследовании у больных РС установлены обратные корреляции между временем кульминации пика P100 ПЗВП, а также компонента N95 ПЭРГ и толщиной СНВС, толщиной КГК, индексом кровотока и площадью сосудов в параfoвеальной зоне. Возможно, наличие ОН в анамнезе у больных РС и давность острого эпизода (около 6 мес), определяющего завершение этапа демиелинизации, является одним из причинных факторов морфофункциональ-

ных корреляций. Тогда сочетание у конкретного пациента удлинения латентности P100 ПЗВП со снижением толщины КГК и СНВС должно быть признано клинически значимым.

Потеря нервных волокон завершается в течение 3–6 мес после острого эпизода [50, 51]. Поэтому закономерным является расхождение между структурными и функциональными изменениями сетчатки и волокон зрительного нерва в ранний период после острого эпизода ОН. После атаки ОН чувствительность в поле зрения, амплитуда и латентность ПЗВП продолжают восстанавливаться, несмотря на необратимую потерю нервных волокон [52]. Восстановление пиковой латентности ПЗВП, скорее всего, происходит вследствие ремиелинизации зрительного нерва или зрительного тракта. Кроме того, улучшение латентности и амплитуды ПЗВП может отражать восстановление функции оставшихся ГК сетчатки и их аксонов. Результаты нашего исследования подтверждают большую клиническую значимость временных параметров ПЭРГ и ПЗВП по сравнению с менее чувствительными амплитудными параметрами. Наибольшее значение для клиники, по нашему мнению, имеет пиковая латентность P100 ПЗВП для ВВ-паттерна, удлинение которой у больных РС с ОН в анамнезе чаще ассоциировалось со снижением парафовеальной микроциркуляции в поверхностном сплетении. Однако нами не обнаружена корреляционная взаимосвязь между временем кульминации пиков P100 ПЗВП (и N95 ПЭРГ) и показателями перипапиллярной микроциркуляции, в то время как пиковая латентность P50 у больных РС с ОН в анамнезе, напротив, прямо коррелировала с плотностью перипапиллярных капилляров и индексом перипапиллярного кровотока. Время кульминации P50 в ПЭРГ-ответах на хроматические RG- и BlueY-паттерны укорачивалось со снижением кровотока в поверхностном капиллярном сплетении и сопровождалось удлинением времени кульминации N95. Эти данные и то, что потеря толщины КГК несколько превышает снижение толщины СНВС, говорят о раннем вовлечении ГК у больных РС с небольшой длительностью заболевания, и что маркером этих ранних изменений может служить укорочение латентности пика P50 ПЭРГ-ответов на хроматические RG- и BlueY-стимулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о раннем вовлечении внутренней сетчатки в патологический процесс у больных РС небольшой длительности с ОН в анамнезе. Практическое значение для ранней диагностики патологического процесса имеет выявление следующих морфофункциональных изменений: уменьшение толщины КГК, снижение микроциркуляции в парафовеальной зоне и сокращение пиковой латентности P50 ПЭРГ, особенно на хроматические паттерны. Сходные тенденции из-

менений ПЗВП и ПЭРГ на черно-белые, яркостные и хроматические паттерны говорят о почти равном вовлечении в патологический процесс разных каналов зрительной системы при небольшой длительности заболевания. Впервые установлены прямые корреляции между показателями микроциркуляции и морфометрии внутренней сетчатки. Уменьшение толщины КГК высоко коррелирует со снижением микроциркуляции в поверхностном капиллярном сплетении. Связанное с ним нарушение кровоснабжения внутренней сетчатки может являться важным фактором, приводящим к ухудшению функциональной активности ГК и зрительных каналов.

У больных РС и ОН в анамнезе установлены обратные корреляции между временем кульминации пика P100 ПЗВП, морфологическими параметрами СНВС и КГК и показателями микроциркуляции в парафовеальной зоне, возможно, связанные с завершением этапа демиелинизации после острого эпизода ОН. Учитывая это, одновременное выявление при обследовании пациентов задержки латентности пика P100 ПЗВП (особенно для ВВ-паттерна) и снижения толщины КГК и СНВС следует считать клинически значимым.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература/References

1. *Bjartmar C., Kinkel R., Kidd G., Rudick R.A., Trapp B.D.* Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*. 2001; 57 (7): 1248–52. doi: 10.1167/iov.09-3467
2. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., ред.* Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Москва: Миклош; 2004.
Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N., ed. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. Moscow: Miklosh; 2004 (in Russian).
3. *Melcon M.O., Correale J., Melcon C.M.* Is it time for a new global classification of multiple sclerosis? *J. Neurol. Sci.* 2014; 15 (Sep.): 344 (1-2): 171–81. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.051
4. *Hely M.A., Mcmanis P.G., Doran T.J., Walsh J.C., Mcleod J.G.* Acute optic neuritis: a prospective study of risk factors for multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1986; 49: 1125–30.
5. *Нероев В.В., Елисева Е.К., Зуева М.В. и др.* Демиелинизирующий оптический неврит: корреляция данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8 (2): 22–6.
Neroev V.V., Eliseeva E.K., Zueva M.V., et al. Demyelinating optical neuritis: correlation of optical coherent tomography and multifocal electroretinogram results. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2014; 8 (2): 22–6 (in Russian).
6. *Акопян В.С., Бойко А.Н., Давыдовская М.В. и др.* Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты). *Офтальмология*. 2011; 8 (1): 32–6.
Akopjan V.S., Bojko A.N., Davydovskaja M.V., et al. Retinal neuro-architecture in multiple sclerosis (MS): Optical coherence tomography diagnostic features. *Oftal'mologija*. 2011; 8 (1): 32–6 (in Russian).

7. *Neroev V.V., Zueva M.V., Lysenko V.S., Eliseeva E.K., Zaharova M.N.* Оптический неврит. Аутоиммунные заболевания в неврологии. Клиническое руководство. Москва; 2014; (1): 66–102.
Neroev V.V., Zueva M.V., Lysenko V.S., Eliseeva E.K., Zaharova M.N. Optic neuritis / Autoimmune neurological diseases. Clinical Guidelines. Moscow; 2014; (1): 66–102 (in Russian).
8. *Neroev V.V., Zueva M.V., Цапенко И.В. и др.* Нейродегенеративные изменения в сетчатке у больных ремитирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: морфофункциональные параллели. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (4): 63–8.
Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Neurodegenerative retinal alterations in relapsing-remitting multiple sclerosis and retrobulbar neuritis: structural and functional parallels. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (4): 63–8 (in Russian).
9. *Bennett J.L., de Seze J., Lana-Peixoto M., et al.* Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult. Scler.* 2015; 21 (6): 678–88. doi:10.1177/1352458514567216
10. *Gelfand J.M., Cree B.A., Nolan R., Arnov S., Green A.J.* Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 629–33. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1832
11. *Ratchford J.N., Saidha S., Elias S., et al.* Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology.* 2013; 80 (1): 47–54. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1alc
12. *Saidha S., Sotirchos E.S., Ibrahim M.A., et al.* Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 963–72. doi: 10.1177/1352458511418630
13. *Saidha S., Syc S.B., Durbin M.K., et al.* Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult. Scler.* 2011; 17 (12): 1449–63. doi: 10.1177/1352458511418630
14. *Elliot M.F., Fujimoto J.G., Frohman T.C., et al.* Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4 (12): 664–75. doi: 10.1038/nprneu0950
15. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Москва: Реал Тайм; 2011.
Gusev E.I., Zavalishin I.A., Bojko A.N. Multiple sclerosis. Clinical Guidelines. Moscow: Real Time; 2011 (in Russian).
16. *Gills J.P.* Electrorretinographic abnormalities and advanced multiple sclerosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1966; 5 (6): 555–9.
17. *Pierelli F., Pozzessere G., Stefano E., et al.* Pattern visual evoked potentials and flash electroretinogram in clinically definite multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 1985; 24 (5): 324–9.
18. *Coupland S.G., Kirkham T.H.* Flash electroretinogram abnormalities in patients with clinically definite multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1982; 9 (3): 325–30.
19. *Gundogan F.C., Demirkaya S., Sobaci G.* Is optical coherence tomography really a new biomarker candidate in multiple sclerosis? — A Structural and Functional Evaluation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48: 5773–81. doi:10.1167/iovs.07-0834
20. *Saidha S., Ibrahim M.A., Eckstein C., et al.* Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain.* 2011; 134 (2): 518–33. doi: 10.1093/brain/awq346
21. *Xiaogang W., Yali J., Spain R., et al.* Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Brit. J. Ophthalmol.* 2014; 98: 1368–73. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304547
22. *Porciatti V., Di Bartolo E., Nardi N., Fiorentini A.* Responses to chromatic and luminance contrast in glaucoma: a psychophysical and electrophysiological study. *Vision Res.* 1997; 37 (14): 1975–87. doi.org/10.1016/S0042-6989(97)00018-7
23. *Seigo M.A., Sotirchos E.S., Newsome S., et al.* In vivo assessment of retinal neuronal layers in multiple sclerosis with manual and automated optical coherence tomography segmentation techniques. *Neurol.* 2012; 259: 2119–30
24. *Pulicken M., Gordon-Lipkin E., Balcer J., et al.* Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 69 (22): 2085–92. doi: 10.1212/01.wnl.0000294876.49861.dc
25. *Fisher E., Chang A., Fox R.J., et al.* Imaging correlates of axonal swelling in chronic multiple sclerosis brains. *Ann. Neurol.* 2007; 62 (3): 219–28. doi: 10.1002/ana.21113
26. *Henderson A.P., Trip S.A., Schlottmann P.G., et al.* An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain.* 2008; 131 (1): 277–87. doi: 10.1093/brain/awm285
27. *Toledo J., Sepulcre J., Salinas-Alaman A., et al.* Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008; (7): 906–12. doi: 10.1177/1352458508090221
28. *Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D.S., et al.* Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007; 69: 1603–9. doi: 10.1212/01.wnl.0000295995.46586.ae
29. *Wang X., Jia Y., Spain R., et al.* Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (10): 1368–73. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304547
30. *Birch M.K., Barbosa S., Blumhardt L.D., O'Brien C., Harding S.P.* Retinal venous sheathing and the blood-retinal barrier in multiple sclerosis. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114 (1): 34–9.
31. *Reis A., Mateus C., Macário M.C., de Abreu J.R., Castelo-Branco M.* Independent patterns of damage to retinocortical pathways in multiple sclerosis without a previous episode of optic neuritis. *J. Neurol.* 2011; 258 (9): 1695–704. doi: 10.1007/s00415-011-6008-y
32. *Asselman P., Chadwick D.W., Marsden D.C.* Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain.* 1975; 98 (2): 261–82. doi: http://dx.doi.org/10.1093/brain/98.2.261
33. *Муравьева С.В., Дешкович А.А., Шелепин Ю.Е.* Магно- и парвосистемы человека и избирательные нарушения их работы. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2008; 94 (6): 637–49.
Murav'eva S.V., Deshkovich A.A., Shelepin Yu.E. The human magno- and parvo-systems and selective abnormalities in their function. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2008; 94 (6): 637–49 (in Russian).
34. *Murav'eva S.V., Deshkovich A.A., Shelepin Yu.E.* The human magno and parvo systems and selective impairments of their functions. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2009; 39 (6): 535–543. doi: 10.1007/s11055-009-9161-3
35. *Mullen K.T., Plant G.T.* Colour and luminance vision in human optic neuritis. *Brain.* 1986; 109: 1–13. doi: 10.1167/iovs.09-3467
36. *Holder G.E.* Multiple sclerosis. In: Heckenlively J.R., Arden G.B., eds. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. Mosby Year Book: St Louis, MO. 1991: 797–805.
37. *Holder G.E.* The incidence of abnormal pattern electroretinography in optic nerve demyelination. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 78: 18–26.
38. *Porciatti V., Sartucci F.* Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. *Brain.* 1996; 119 (3): 723–40.
39. *Falsini B., Porrello G., Porciatti V., et al.* The spatial tuning of steady state pattern electroretinogram in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6 (2): 151–62.
40. *Sartucci F., Borghetti D., Bocci T., et al.* Dysfunction of the magnocellular stream in Alzheimer's disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials. *Brain Res. Bull.* 2010; 82 (3-4): 169–76. doi:10.1016/j.brainresbull.2010.04.001
41. *Bessler P., Klee S., Kellner U., Haueisen J.* Silent substitution stimulation of S-cone pathway and Land M-cone pathway in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; (51): 319–26. doi:10.1167/iovs.09-3467
42. *Silva M.F., Faria P., Regateiro F.S., et al.* Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain.* 2005; 128: 2260–71. doi: http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh581

43. Sannita W.G., Carozzo S., Orsini P., et al. 'Gamma' band oscillatory response to chromatic stimuli in volunteers and patients with idiopathic Parkinson's disease. *Vision Res.* 2009; 49 (7): 726–34. doi: 10.1016/j.visres.2009.01.018
44. Sartucci F., Murri L., Orsini C., Porciatti V. Equiluminant red-green and blue-yellow VEPs in multiple sclerosis. *J. Clin. Neurophysiol.* 2001; 18 (6): 583–91.
45. Sartucci F., Porciatti V. Visual-evoked potentials to onset of chromatic red-green and blue-yellow gratings in parkinson's disease never treated with l-dopa. *J. Clin. Neurophysiol.* 2006; 2395: 431–5. doi: 10.1097/01.wnp.0000216127.53517.4d
46. Blanks J.C., Torigoe Y., Hinton D.R., Blanks R.H. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina. *Neurobiol. Aging.* 1996; 17: 377–84.
47. Schechter I., Butler P.D., Zemon V.M., et al. Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular selective stimuli in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2204–15. doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.013
48. Skottun B.C., Skoyles J.R. On identifying magnocellular and parvocellular responses on the basis of contrast-response functions. *Schizophr. Bull.* 2011; 37 (1): 23–6. doi: 10.1093/schbul/sbq114
49. Petzold A., de Boer J.F., Schippling S., et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 921–32. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70168-X
50. Klistorner A., Arvind H., Garrick R., et al. Interrelationship of optical coherence tomography and multifocal visual-evoked potentials after optic neuritis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 2770–7. doi: 10.1167/iovs.09-4577
51. Costello F., Coupland S., Hodge W., et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 963–9. doi: 10.1002/ana.20851
52. Frohman E.M., Fujimoto J.G., Frohman T.C., et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4 (12): 664–75. doi: 10.1038/ncpneuro0950

Поступила: 02.08.2016

Microcirculatory and functional changes in the retina and visual channels in multiple sclerosis

E.P. Lantukh — Cand. Med. Sci., researcher, S.V. Kravkov Department of Clinical Physiology of Vision¹

M.V. Zueva — Dr. Biol. Sci., Professor, Head of S.V. Kravkov Department of Clinical Physiology of Vision¹

I.V. Tsapenko — Cand. Biol. Sci., senior researcher, S.V. Kravkov Department of Clinical Physiology of Vision¹

O.V. Zaitseva — Cand. Med. Sci., leading researcher, Department of Retinal and Optic Nerve Pathology¹

M.N. Zakharova — Dr. Med. Sci., Head of 6th Department of Neurology; Head of Federal Research Center of Multiple Sclerosis²

N.M. Maglakelidze — Cand. Med. Sci., researcher, S.V. Kravkov Department of Clinical Physiology of Vision¹

T.O. Simaniv — Cand. Med. Sci., junior researcher, 6th Department of Neurology²

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya Str., Moscow, 105062, Russia

²Research Center of the Neurology, Volokolamskoe Highway, 80, Moscow, 125367, Russia
visionlab@yandex.ru

Purpose: to compare subtle changes in retinal and optic disk morphology and microcirculation and the functional activity of visual channels in patients with multiple sclerosis (MS) and optical neuritis (ON) in the medical history. **Material and methods:** 19 patients with remitting MS (duration of about four years) and ON developed about six months ago were tested by standard neurologic and ophthalmologic techniques, optical coherent tomography (OCT) with the angio-OCT (RTVue XR 100 Avanti) protocol. The pattern ERG (PERG), as well as visual evoked potentials (VEP), on the reversing black/white, pure luminance (black/yellow) and chromatic (red/green and blue/yellow) chess stimuli were recorded (RETI-port/scan, Roland Consult, Germany). **Results:** At the level of superficial capillary plexus, the density and the area of vessels were reduced in the parafoveal zone, and the blood flow index dropped significantly (to 82.6% against the control). No statistically significant changes of blood flow were found in the peripapillary zone. The peak latency of P50 in the PERG responses to all stimuli showed a statistically significant reduction. The peak latency of N95 was delayed by an average of 10 % as compared to the controls. The amplitude of PERG N95 was moderately reduced for stimuli of all sizes. The elongation of

*the culmination time for the peak P100 was shown to be significant only in the VEP responses to blue/yellow patterns with angular sizes of 16° and 0.3°. A decrease in the thickness of the ganglion cells (GCC) complex correlated highly with reduced microcirculation in the superficial capillary plexus. **Conclusion:** Early changes of the retinal function were documented in patients with recent MS and ON history with almost equal involvement of the retinal ganglion cells of the parvo-, magno- and koniocellular systems into the pathological process. For the first time, we established direct correlation between the parameters of microcirculation and morphometry of the inner retina. Clinical significance of the simultaneous detection in MS patients of the delay of P100 latency in the VEP and reduction of the thickness of the SCC and the retinal nerve fiber layer was shown.*

Keywords: multiple sclerosis, optical neuritis, patternERG, visual evoked cortical potentials, optical coherent tomography, angio-OCT, microcirculation.

For citations: Lantukh E.P., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Microcirculatory and functional changes in the retina and visual channels in multiple sclerosis. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 29–41. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-29-41 (in Russian)

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Для контактов: Зуева Марина Владимировна
E-mail: visionlab@yandex.ru