

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-47-54>

Гиперрефлективные фокусы как биомаркер прогрессирования рассеянного склероза

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, М.Ю. Зубкова^{1, 2}, М.А. Васильева^{1, 2}, Ю.А. Гамза^{1, 2}, А.С. Дербенева^{1, 2},
И.Ф. Никулич^{1, 2}, Н.А. Малкова^{2, 3}, А.И. Прокаева^{2, 3}, П.Н. Позднякова²

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы

ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 128, Новосибирск, 630087, Россия

Цель работы — выявление интратретиальных гиперрефлективных фокусов (ГРФ), их специфических характеристик, особенностей локализации и связи с длительностью заболевания, типом течения и перенесенными эпизодами ретробульбарного оптического неврита (ОН) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) с использованием протокола ОКТ-сканирования высокого разрешения. **Материал и методы.** Обследовано 160 пациентов (318 глаз): 1-я группа — 44 (13,84 %) глаза — дебют РС без ОН в анамнезе; 2-я группа — 30 (9,43 %) глаз — дебют РС с ОН; 3-я группа — 56 (17,61 %) глаз — РС с ремиттирующим течением (РРС) длительностью ≤ 10 лет без ОН; 4-я группа — 38 (11,95 %) глаз — РРС длительностью ≤ 10 лет с ОН; 5-я группа — 49 (15,41 %) глаз — РРС длительностью > 10 лет без ОН; 6-я группа — 37 (11,63 %) глаз — РРС длительностью > 10 лет с ОН; 7-я группа — 34 (10,69 %) глаза — РС с вторично-прогрессирующим течением (ВПРС) без ОН; 8-я группа — 30 (9,43 %) глаз — ВПРС с ОН. **Результаты.** Во всех группах выявлены ГРФ как на уровне наружного (НЯС), так и на уровне внутреннего (ВЯС) ядерного слоя, отмечено увеличение их количества в зависимости от длительности, типа течения заболевания и наличия ОН в анамнезе. Толщина внутренних слоев сетчатки соответствовала средним нормативным показателям в группе с дебютом РС без ОН. В группе с ВПРС после перенесенных ОН отмечено уменьшение общей толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL) и внутреннего плексиформного слоя (IPL) с минимальными значениями $srGCL + IPL$ ($65,83 \pm 8,27$ мкм), а также слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) — $srRNFL$ ($76,37 \pm 6,94$ мкм). Выявлены высокие обратные корреляционные связи между $srGCL + IPL$ и количеством ГРФ на уровнях НЯС и ВЯС ($-0,82$ и $-0,85$ соответственно, $p = 0,01$). **Заключение.** Наличие и количество ГРФ могут рассматриваться как прогностический неинвазивный биомаркер, связанный с длительностью РС и наличием ОН в анамнезе и позволяющий визуализировать особенности проникновения активированной иммунными клетками микроглии в немиелинизированную часть ЦНС, для изучения их роли в патогенезе и прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; оптическая когерентная томография; гиперрефлективные фокусы; оптический неврит

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Зубкова М.Ю., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Никулич И.Ф., Малкова Н.А., Прокаева А.И., Позднякова П.Н. Гиперрефлективные фокусы как биомаркер прогрессирования рассеянного склероза. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (2): 47-54. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-47-54>

Hyperreflective focuses as a biomarker of multiple sclerosis progression

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Margarita Y. Zubkova^{1, 2}, Maria A. Vasilyeva^{1, 2}, Yuliya A. Gamza^{1, 2}, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Ida F. Nikulich^{1, 2}, Nadezhda A. Malkova^{2, 3}, Anna I. Prokaeva^{2, 3}, Polina N. Pozdnyakova²

¹Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

²Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³Regional center for multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, "Novosibirsk Regional Clinical Hospital", 128, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Purpose: to identify the intraretinal hyperreflective foci (HRF), their specific characteristics, localization features and correlations with the duration of the disease, type of course and previous episodes of optic neuritis (ON) in multiple sclerosis (MS) patients using a high-resolution OCT scanning protocol. **Materials and methods.** The study included 160 patients (318 eyes) divided into 8 groups, i.e. Group 1: 44 eyes (13.84 %) — MS onset without a history of ON; Group 2: 30 eyes (9.43 %) — debut of MS with ON; Group 3: 56 eyes (17.61 %) — relapsing-remitting MS (RRMS) lasting ≤ 10 years without ON; Group 4: 38 eyes (11.95 %) — RRMS lasting ≤ 10 years with ON; Group 5: 49 eyes (15.41 %) — RRMS lasting > 10 years without ON; Group 6: 37 eyes (11.63 %) — RRMS lasting > 10 years with ON; Group 7: 34 eyes (10.69 %) — secondary progressive MS (SPMS) without ON; Group 8: 30 eyes (9.43 %) — SPMS with ON. **Results.** HRF were identified in all groups, at the levels of both the outer nuclear layer (ONL) and the inner nuclear layer (INL). Their number increased depending on the duration, type of course, and the presence of ON history. The thickness of the inner layers of the retina corresponded to the average normative indicators in the group with the onset of MS without ON. In the SPMS group after ON, a decrease in the total thickness of ganglions retinal cells layer (GCL) and the inner plexiform layer (IPL) was noted, showing minimal values of both $avGCL + IPL$ ($65.83 \pm 8.27 \mu m$) and $avRNFL$ ($76.37 \pm 6.94 \mu m$). High inverse correlations were revealed between $avGCL + IPL$ and the amount of GRF at the levels of ONL and INL (-0.82 and -0.85 , respectively, $p = 0.01$). **Conclusions.** The presence and quantity of HRF can be considered as a prognostic non-invasive biomarker associated with the duration of MS and the history of ON, allowing one to visualize the penetration of microglia activated by immune cells into the unmyelinated part of the central nervous system, helpful in elucidating their role in the pathogenesis and progression of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; optical coherence tomography; hyperreflective foci; optic neuritis

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.

For citation: Fursova A.Zh., Zubkova M.Y., Vasilyeva M.A., Gamza Y.A., Derbeneva A.S., Nikulich I.F., Malkova N.A., Prokaeva A.I., Pozdnyakova P.N. Hyperreflective focuses as a biomarker of multiple sclerosis progression. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (2): 47-54 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-2-47-54>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое воспалительное и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), которым страдают 2,9 млн человек во всем мире, средняя распространенность составляет 33 случая на 100 тыс. населения [1]. Согласно последним данным, в РФ заболеваемость колеблется от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения, а общее количество страдающих РС составляет более 78 тыс. человек [2].

Несмотря на сложные процессы, участвующие в развитии РС, основным триггером является определяемая аутоиммунными реакциями активация иммунных клеток: Т- и В-лимфоцитов, клеток микроглии и макрофагов, приводящих к демиелинизации, ремиелинизации и нейродегенерации [3]. Микроглия составляет около 5–10 % клеток ЦНС и представляет собой резидентные иммунные макрофагальные клетки, выполняющие функцию поддержания гомеостаза и активной иммунной защиты [4]. Микроглия способна к дифференцировке в различные морфологические состояния (морфотипы) в зависимости от степени активации. Провоспалительный ответ связан с «классической» активированной микроглией М1, стимулирующей нейровоспаление как реакцию на повреждение, создающее нейротоксичную

среду, и удаление дисфункциональных фрагментов «клеточного мусора» за счет экспрессии различных цитокинов: интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) и индуцибельного синтеза оксида азота. «Альтернативно» активированная микроглия М2 ответственна за противовоспалительные реакции, которые стимулируют нейропротекторные и восстановительные процессы [5, 6].

Сетчатка — важная часть нервной системы, примерно 0,2 % всех клеток сетчатки состоят из микроглии, из которых 50 % обычно находятся во внутреннем плексиформном (IPL), а остальные — в наружном плексиформном слоях [7]. На экспериментальных моделях заболеваний и повреждений сетчатки показано, что микроглия может мигрировать в область дегенерации, активизировать процессы регенерации и пролиферации [8]. Как и в головном мозге, отдельные ее морфотипы могут возникать в результате развития микроглиальных реакций на экспрессию различных цито-/хемокинов или молекулярных повреждений, связанных с нарушением гомеостаза.

Широко вошедшая в клиническую практику визуализация сетчатки с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) обладает преимуществом неинвазивного по-

лучения изображений высокого разрешения с возможностью подробного анализа состояния отдельных слоев сетчатки и патологических маркеров, таких как гиперрефлективные фокусы (ГРФ), обозначаемые как агрегаты активированной пролиферирующей микроглии и как возможный биомаркер местного воспаления *in vivo*. В настоящее время происхождение и ультраструктурные характеристики гиперрефлективных очагов неизвестны. Однако их фундаментальные ОКТ-характеристики (т. е. размер очагов ≤ 30 мкм, отражательная способность, аналогичная слою нервных волокон сетчатки (RNFL), и отсутствие обратной тени) могут напоминать агрегаты активированных микроглиальных клеток [9].

Исследование E. Pilotto и соавт. [10] показало увеличение количества гиперрефлективных очагов во внутренних слоях сетчатки у пациентов с ремиттирующим РС (РРС) с ранним началом. М. Pengo и соавт. [11] показали связь наличия ГРФ с критериями как клинической, так и визуализированной при магнитно-резонансной томографии активности РС.

Основная **ЦЕЛЬ** настоящего исследования заключалась в выявлении ГРФ, определении их специфических характеристик, особенностей локализации и связи с длительностью заболевания у пациентов с РС с использованием протокола ОКТ-сканирования высокого разрешения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, выполненное на базе офтальмологического отделения и областного центра рассеянного склероза ГБУЗ НСО «ГНОКБ», носило проспективный характер. Всего обследовано 160 пациентов (318 глаз) с установленным диагнозом РС. Группы исследования были сопоставимы по возрасту и степени функциональных нарушений, оцениваемой с помощью расширенной шкалы статуса инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) с общепринятой градацией оценки от 0 до 10 баллов. Все включенные в исследование пациенты не имели установленной группы инвалидности, могли самостоятельно передвигаться и обслуживать себя (EDSS до 5 баллов). Все пациенты, за исключением групп с дебютом РС, получали постоянную базисную терапию препаратами интерферона (интерферон бета 1а, интерферон бета 1б и пегилированный интерферон бета 1а). Критерии исключения: нарушение прозрачности оптических сред, максимальная скорректированная

осторога зрения (МКОЗ) $< 0,01$, сферозэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, наличие глазных заболеваний любой этиологии, включая глаукому, патологию витреомакулярного интерфейса, неспособность получения адекватного качества ОКТ-изображения (оценка качества сканирования $< 6/10$ или наличие значимого артефакта), наличие других неврологических заболеваний и инвалидности по шкале EDSS.

Пациенты были разделены на 8 групп в зависимости от длительности и типа течения заболевания, а также наличия в анамнезе оптического неврита (ОН):

1-я группа: 22 пациента (44 глаза; 13,84 %) — дебют РС без ОН в анамнезе;

2-я группа: 15 пациентов (30 глаз; 9,43 %) — дебют РС с ОН в анамнезе;

3-я группа: 28 пациентов (56 глаз; 17,61 %) — РРС длительностью ≤ 10 лет без ОН в анамнезе;

4-я группа: 19 пациентов (38 глаз; 11,95 %) — РРС длительностью ≤ 10 лет с ОН в анамнезе;

5-я группа: 25 пациентов (49 глаз; 15,41 %) — РРС длительностью > 10 лет без ОН в анамнезе;

6-я группа: 19 пациентов (37 глаз; 11,63 %) — РРС длительностью > 10 лет с ОН в анамнезе;

7-я группа: 17 пациентов (34 глаза; 10,69 %) — РС с вторично-прогрессирующим течением (ВПРС) без ОН в анамнезе;

8-я группа: 15 пациентов (30 глаз; 9,43 %) — ВПРС с ОН в анамнезе.

Исходные клинико-демографические характеристики представлены в таблице 1.

Пациентам проведено полное офтальмологическое обследование, включающее визометрию с определением рефракции и МКОЗ (авторефрактокератометр URK-800F Unicos, Южная Корея), биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна (Topcon-TRC-50DX, Япония). ОКТ проводили на аппарате Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования Macula cube 512×128 , Optic disk cube 200×200 , HD 21 Line в макулярной области в режиме улучшенной глубины изображения (EDI-OCT). Оценивали следующие показатели: по протоколу Macula cube 512×128 — среднюю толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки (GCL) и IPL (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer, cpGCL + IPL); по протоколу Optic disk cube 200×200 — среднюю толщину

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patient

Показатели Parameters	Группа Group							
	1 n = 44	2 n = 30	3 n = 56	4 n = 38	5 n = 49	6 n = 37	7 n = 34	8 n = 30
Возраст, годы $\pm$ SD Age, years $\pm$ SD	34,12 $\pm$ 7,82	32,83 $\pm$ 5,39	38,75 $\pm$ 8,91	32,84 $\pm$ 4,39	40,51 $\pm$ 8,40	45,21 $\pm$ 9,92	53,76 $\pm$ 11,64	48,93 $\pm$ 8,90
Мужчины/женщины Male/Female	10/22	6/9	10/18	6/13	7/18	7/12	5/12	4/11
Длительность заболевания, годы $\pm$ SD Duration of the disease, years $\pm$ SD	0,22 $\pm$ 0,14	0,15 $\pm$ 0,32	5,79 $\pm$ 2,37	4,71 $\pm$ 1,94	14,51 $\pm$ 3,72	16,00 $\pm$ 4,27	15,52 $\pm$ 3,95	12,24 $\pm$ 22,46
EDSS $\pm$ SD	1,41 $\pm$ 0,87	1,67 $\pm$ 0,94	1,96 $\pm$ 0,37	2,10 $\pm$ 1,01	2,44 $\pm$ 1,12	2,80 $\pm$ 1,36	4,22 $\pm$ 2,04	4,41 $\pm$ 1,79
МКОЗ $\pm$ SD BCVA $\pm$ SD	0,98 $\pm$ 0,07	0,91 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 1,55	0,89 $\pm$ 0,43	0,88 $\pm$ 0,72	0,84 $\pm$ 0,39	0,84 $\pm$ 0,93	0,72 $\pm$ 1,26

Примечание. n — количество глаз, EDSS — расширенная шкала статуса инвалидизации.
Note. n — number of eyes, EDSS — Expanded Disability Status Scale.

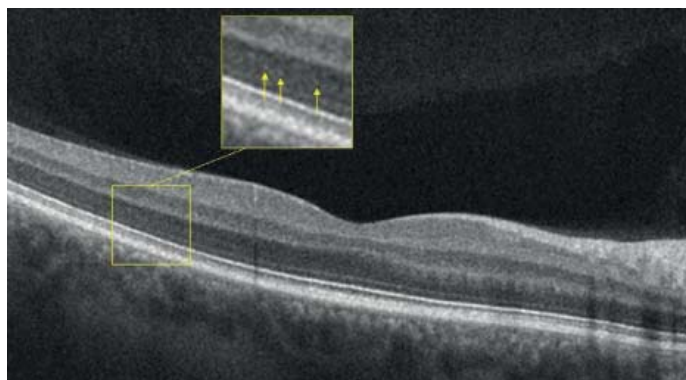


Рис. 1. ОКТ-изображение макулярной области с гиперрефлективными фокусами (желтые стрелки) на уровне наружного ядерного слоя у пациента с РРС (группа 5)

Fig. 1. OCT image of the macular area with hyperreflective foci (yellow arrows) at the level of the outer nuclear layer in a patient with RRMS (group 5)

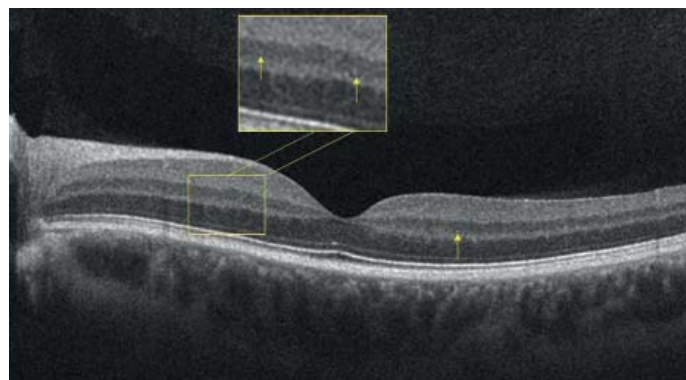


Рис. 2. ОКТ-изображение макулярной области с гиперрефлективными фокусами (желтые стрелки) на уровне внутреннего ядерного слоя у пациента с ВПРС (группа 7)

Fig. 2. OCT image of the macular area with hyperreflective foci (yellow arrows) at the level of the inner nuclear layer in a patient with MS debut (group 7)

RNFL перипапиллярно (срRNFL) и по секторам. Показатели рассчитывались автоматически с помощью встроенного программного обеспечения. ГРФ подсчитывали в области, заключенной между двумя линиями, перпендикулярными мембране Бруха, на расстоянии 1500 мкм как в височной, так и в носовой части от центра фовеа. ГРФ определяли как изолированные точечные элементы размером < 30 мкм с умеренной отражательной способностью (аналогичные таковой у слоя нервных волокон), но без какого-либо обратного затенения. Подсчет проводился отдельно в наружном ядерном (НЯС, рис. 1) и внутреннем (ВЯС, рис. 2) ядерном слоях. Наличие ГРФ оценивали два независимых исследователя. В случае несовпадения результатов между двумя наблюдателями всегда достигался консенсус.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помо-

щью U-критерия Манна — Уитни. Статистические гипотезы проверяли при критическом уровне значимости, равном 0,05, т. е. различие считалось статистически достоверным при уровне значимости меньше 0,05. Статистические взаимосвязи изучали путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (г). Сила взаимосвязи определялась как очень слабая при значении г от 0 до 0,3, слабая — при г от 0,3 до 0,5, средняя — при г от 0,5 до 0,7, высокая — при г от 0,7 до 0,9 и очень высокая — при г от 0,9 до 1.

Данное исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом организации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал наличие ГРФ во всех группах исследования как на уровне НЯС, так и на уровне ВЯС (табл. 2). Необходимо отметить, что в ВЯС в зависимости от длительности и типа течения заболевания, а также наличия в анамнезе ОН отмечено увеличение количества ГРФ от единичных случаев в 27,27 % при дебюте РС до 84,21 % при длительности заболевания до 10 лет и в 100 % при стаже более 10 лет. При этом максимальное количество ($7,00 \pm 2,87$) диагностировано при ВПРС (рис. 3).

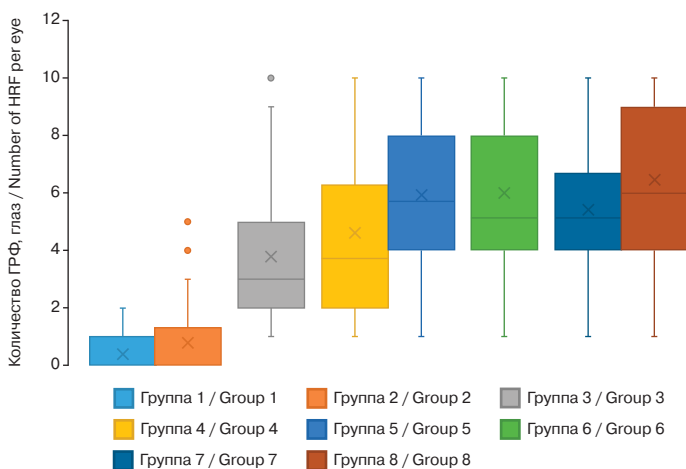


Рис. 3. Диапазон количества ГРФ в ВЯС

Fig. 3. Range of HRF number in inner nuclear layer (INL)

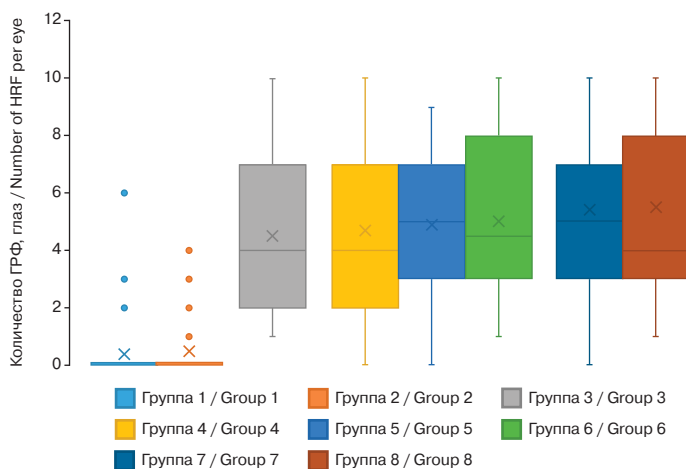


Рис. 4. Диапазон количества ГРФ в НЯС

Fig. 4. Range of HRF number in outer nuclear layer (ONL)

Таблица 2. Сравнительный анализ основных структурных показателей в группах исследования
Table 2. Comparative analysis of the main indicators in study groups

Показатели Parameters	Группа Group							
	1 n = 44	2 n = 30	3 n = 56	4 n = 38	5 n = 49	6 n = 37	7 n = 34	8 n = 30
Гиперрефлективные ретинальные фокусы (ГРФ), количество Hyperreflective retinal foci (HRF), number								
Внутренний ядерный слой (ВЯС) Inner nuclear layer (INL)								
Отсутствие Absence	32 (72,73 %)	19 (63,34 %)	10 (17,86 %)	6 (15,79 %)	0	0	0	0
1–3, количество глаз 1–3, number of eyes	12 (27,27 %)	8 (26,67 %)	23 (41,07 %)	11 (28,95 %)	11 (22,45 %)	8 (21,62 %)	2 (5,88 %)	4 (13,33 %)
3–5, количество глаз 3–5, number of eyes		3 (10,0 %)	12 (21,43 %)	13 (34,21 %)	18 (36,73 %)	11 (29,73 %)	17 (50 %)	11 (36,67 %)
5–10, количество глаз 5–10, number of eyes	0	0	11 (19,64 %)	8 (21,05 %)	20 (40,82 %)	18 (48,65 %)	15 (44,12 %)	15 (50,0 %)
Одностороннее наличие ГРФ, количество пациентов Unilateral presence of GRF, number of patients	12 (54,54 %)	11 (73,33 %)	25 (89,29 %)	15 (78,95 %)	1 (4,0 %)	0	0	0
Двустороннее наличие ГРФ, количество пациентов Bilateral presence of GRF, number of patients	0	0	3 (10,71 %)	4 (21,05 %)	24 (96,0 %)	19 (100,0 %)	17 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Наружный ядерный слой (НЯС) Outer nuclear layer (ONL)								
Отсутствие Absence	40 (90,91 %)	24 (80,0 %)	11 (19,64 %)	9 (23,68 %)	9 (18,37 %)	5 (13,51 %)	0	0
1–3, количество глаз 1–3, number of eyes	3 (6,18 %)	5 (16,67 %)	20 (35,71 %)	9 (23,68 %)	12 (24,49 %)	12 (32,43 %)	8 (23,53 %)	8 (26,67 %)
3–5, количество глаз 3–5, number of eyes	1 (2,27 %)	1 (3,33 %)	12 (21,43 %)	10 (26,32 %)	11 (22,45 %)	8 (21,62 %)	12 (35,29 %)	10 (33,33 %)
5–10, количество глаз 5–10, number of eyes	0	0	13 (23,21 %)	10 (26,32 %)	17 (34,69 %)	12 (32,43 %)	14 (41,18 %)	12 (40,0 %)
Одностороннее наличие ГРФ, количество пациентов Unilateral presence of GRF, number of patients	0	2 (13,33 %)	13 (23,21 %)	8 (21,05 %)	6 (12,24 %)	4 (10,81 %)	0	0
Двустороннее наличие ГРФ, количество пациентов Bilateral presence of GRF, number of patients	2 (4,55 %)	2 (13,33 %)	20 (35,71 %)	7 (18,42 %)	14 (28,57 %)	12 (34,43 %)	17 (100,0 %)	15 (100,0 %)
Структурные изменения сетчатки макулярной и перипапиллярной областей Structural changes of the retina in the macular and peripapillary areas								
Средняя толщина $\text{cpGCL} + \text{IPL}$, мкм Average thickness $\text{GCL} + \text{IPL}$, μm	80,00 $\pm 8,91$	76,57 $\pm 8,37$	72,71 $\pm 8,34$	69,68 $\pm 14,76$	73,73 $\pm 7,34$	67,16 $\pm 5,97$	68,67 $\pm 8,53$	65,83 $\pm 8,27$
Средняя толщина cpRNFL , мкм Average RNFL thickness, μm	93,59 $\pm 11,39$	89,37 $\pm 10,42$	87,7 $\pm 12,72$	82,10 $\pm 9,86$	88,63 $\pm 9,73$	78,92 $\pm 8,48$	80,94 $\pm 12,90$	76,37 $\pm 6,94$

Примечание. n — количество глаз.
Note. n — number of eyes.

Аналогичные изменения прослежены и в НЯС: при дебюте РС ГРФ диагностированы в единичных случаях (9,1 %), но по мере увеличения длительности РС частота обнаружения и их количество прогрессивно увеличиваются, достигая 80,1 % при длительности заболевания до 10 лет и 100 % при ВПРС (рис. 4).

Наличие ОН в анамнезе также являлось фактором, достоверно влияющим на частоту их обнаружения и количество по данным ОКТ. Необходимо отметить, что если двустороннее наличие ГРФ на уровне ВЯС наблюда-

лось в единичных случаях у пациентов 3-й и 4-й групп (10,71 и 21,05 %), то при длительности заболевания более 10 лет в сочетании с ОН и в группах ВПРС — в 100 % случаев. Анализ толщины слоев сетчатки показал соответствие средним нормативным показателям в группе с дебютом РС без ОН ($\text{cpGCL} + \text{IPL}$ — $80,00 \pm 8,91$ мкм, cpRNFL — $93,59 \pm 11,39$ мкм), но по мере увеличения длительности и изменения форм течения заболевания зарегистрировано уменьшение показателя с минимальными значениями как $\text{cpGCL} + \text{IPL}$ ($65,83 \pm 8,27$ мкм),

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа
Table 3. Results of correlation analysis

Признак Sign	Количество ГРФ, ВЯС Number of HRF, INL	Количество ГРФ, НЯС Number of HRF, ONL	Наличие ОН в анамнезе History of ON	Дебют РС Debut of MS	Длительность РС ≤ 10 лет MS duration ≤ 10 years	Длительность РС > 10 лет MS duration > 10 years
Средняя толщина GCL + IPL, мкм Average thickness, μm	−0,45	−0,87	−0,45	−0,47	−0,76	−0,86
Средняя толщина RNFL, мкм Average thickness, μm	−0,58	−0,85	−0,78	0,53	−0,71	−0,89

так srRNFL ($76,37 \pm 6,94$ мкм) в группе с ВПРС после перенесенных ОН (группа 8).

При оценке взаимосвязи средних значений толщины внутренних слоев сетчатки в группах с количеством обнаруженных ГРФ выявились высокие обратные корреляционные связи, в особенности между $\text{srGCL} + \text{IPL}$ и количеством ГРФ как на уровне НЯС, так и на уровне ВЯС: коэффициент Спирмена $-0,82$ ($p = 0,01$) и $-0,85$ ($p = 0,01$) соответственно (табл. 3). Не обнаружено связи между наличием ГРФ и srRNFL ни в одном секторе (верхнем, носовом, наружном нижнем или височном).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами анализ визуализации ГРФ у пациентов с РС в группах исследования с целью определения прогностической ценности данного маркера показал его связь с длительностью заболевания, типом течения заболевания РС и наличием ОН в анамнезе. Это подтвердило результаты предшествующих исследований, определивших роль ГРФ как ОКТ-биомаркера, имеющего диагностическое и прогностическое значение при заболеваниях сетчатки. О визуализации ГРФ сообщается при различной патологии сетчатки и нейроофтальмологических заболеваниях, однако лежащий в основе патофизиологический процесс до сих пор является предметом дискуссий, поскольку в настоящее время нет гистологических данных постмортальных исследований. Предложено много гипотез их возникновения, включая экстравазацию липидов как предшественников твердых экссудатов, дегенерацию фоторецепторных клеток или мигрирующих клеток ретинального пигментного эпителия сетчатки. Но в настоящее время наиболее признанным мнением, учитывая специфические морфологические особенности, является то, что ГРФ состоят из кластеров активированной и пролиферирующей микроглии. У пациентов с сахарным диабетом ГРФ первоначально визуализируются во внутренних слоях сетчатки, где находится микроглия, далее при развитии диабетической ретинопатии и макулярного отека отмечается дальнейшее увеличение их количества и распространение к среднему и наружным слоям сетчатки [12]. Аналогичные данные получены в нашем исследовании: при дебюте ГРФ визуализируются в единичных случаях в ВЯС, по мере длительности процесса мигрируют в НЯС, что может быть подтверждением гипотезы роли микроглии в развитии хронического воспалительного процесса. М. Wang и соавт. показали триггерное влияние микроглии вместе с клетками Мюллера в запуске воспаления, о чем свидетельствует умеренная связь между ГРФ и маркерами воспаления (интерлейкином-8 и молекулами клеточной адгезии-1) во внутриглазной [13] и спинномозговой жидкости у пациентов с РС [14]. Е. Pilotto и соавт. [15] выявили увеличение ГРФ после фактоэмульсификации, что дополнительно указывает на воспалительную природу их происхождения и возможность их использования в ка-

честве ОКТ-биомаркеров интратретиальной активации микроглии. При РС в головном мозге активированные и пролиферирующие клетки микроглии описаны при очаговых поражениях, участках нейродегенерации, нормальном белом и сером веществе, а также узелки в микроглии связаны с дегенерирующими аксонами, стрессовыми олигодендроцитами или отложениями активированных белков системы комплемента [16]. Более того, в отсутствие лимфоцитарной инфильтрации и демиелинизации эти изменения интерпретировались как «преактивные поражения», т. е. предшествующие формированию активных демиелинизирующих поражений [17]. Этот вывод предполагает, что активация микроглии в сетчатке, вероятно, параллельна активации микроглии в нормальной на вид ткани головного мозга и заслуживает исследования как возможный прогностический маркер при РС. Исследования Е. Pilotto и соавт. [10], М. Pengo и соавт. [11] сосредоточили внимание на локализации ГРФ во внутренних слоях сетчатки, преимущественно в ВЯС. Наше исследование также демонстрирует увеличение числа ГРФ во внутренних слоях сетчатки у пациентов с РС во всех группах, но по мере увеличения длительности и тяжести течения заболевания нами зарегистрировано их наличие и на уровне НЯС. При этом количество ГРФ коррелировало с тяжестью заболевания и наличием ОН в анамнезе. С нашими данными согласуются результаты исследования М. Schmidt и соавт. [18], которые впервые продемонстрировали повышенное количество ГРФ в гипорефлективном и аваскулярном НЯС сетчатки у пациентом с РС по сравнению со здоровыми субъектами, в которых такие фиксированные элементы отсутствовали. При этом в ранних исследованиях ряда авторов не обнаружено увеличения количества ГРФ в наружной сетчатке при РС [13, 14]. Причины этого несоответствия могут быть разными. Анатомическое распределение и точное расположение ГРФ в конкретных слоях сетчатки могут различаться у пациентов с РС на разных стадиях заболевания. Так, Е. Pilotto и соавт. [10] проводили анализ наличия фокусов у 46 пациентов с РС с очень короткой продолжительностью заболевания — 2,5 мес (диапазон 0–15 мес). Визуализация ГРФ в НЯС имеет свои преимущества, учитывая отсутствие сосудов, что исключает возможные артефакты и некорректную интерпретацию данных, а также возможное влияние хронического воспаления на активацию микроглии, увеличение количества и их топографическое смещение. Кроме того, в ранее опубликованных исследованиях у пациентов с РС, несмотря на наличие ГРФ, толщина и объем слоя сетчатки не отличались от группы здорового контроля ни в макулярной, ни в перипапиллярной областях, что, возможно, связано с небольшой длительностью заболевания и исключением пациентов с ОН или предшествующими его субклиническими проявлениями, чтобы не накладывались изменения микроглии в сетчатке, вызванные

воспалением зрительного нерва. Большинство исследований показала редукция центральной толщины сетчатки, атрофия GCL и RNFL на поздних стадиях РС даже в глазах, не имеющих в анамнезе ОН [19]. В проведенном нами исследовании также не выявлено несоответствия средним нормативным показателям в группе пациентов с дебютом РС без ОН (средняя толщина GCL + IPL — $80,00 \pm 8,91$ мкм, средняя толщина RNFL — $93,59 \pm 11,39$ мкм), но по мере увеличения длительности заболевания в группе с ВПРС после перенесенных ОН зарегистрировано максимальное уменьшение этих параметров.

Таким образом, ГРФ — прогностический биомаркер, который открывает новую возможность неинвазивного исследования и визуализации проникновения активированной иммунными клетками микроглии в немиелинизированную часть ЦНС. Полученные результаты актуальны для разработки будущих протоколов ОКТ-сканирования, направленных на точную идентификацию и отслеживание тонких изменений количества и распределения ГРФ у пациентов с РС и изучение их роли в патогенезе и прогрессировании заболевания.

Литература/References

1. Frisch T, Elkjaer ML, Reynolds R, et al. Multiple sclerosis atlas: A molecular map of brain lesion stages in progressive multiple sclerosis. *Netw Syst Med*. 2020 Aug 27; 3 (1): 122–9. doi: 10.1089/nsm.2020.0006
2. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости методов спектральной оптической когерентной томографии и микропериметрии у пациентов со зрительными нарушениями вследствие рассеянного склероза. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 21–9. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Evaluation of the diagnostic and differential diagnostic value of SOCT and microperimetry methods in patients with visual disturbances due to multiple sclerosis. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 21–9 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-3-21-29
3. Luo C, Jian C, Liao Y, et al. The role of microglia in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017 Jun 26; 13: 1661–7. doi: 10.2147/NDT.S140634
4. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res*. 2015 Mar; 45: 30–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
5. Wang J, Wang J, Wang J, et al. Targeting microglia and macrophages: A potential treatment strategy for multiple sclerosis. *Front Pharmacol*. 2019 Mar 22; 10: 286. doi: 10.3389/fphar.2019.00286
6. Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, parkinson, and glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 6; 9: 214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214
7. Li F, Jiang D, Samuel MA. Microglia in the developing retina. *Neural Dev*. 2019 Dec 30; 14 (1): 12. doi: 10.1186/s13064-019-0137-x
8. Di Pierdomenico J, Martinez-Vacas A, Hernández-Mucoz D, et al. Coordinated intervention of microglial and muller cells in light-induced retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Mar 9; 61 (3): 47. doi: 10.1167/iops.61.3.47
9. Miden A, Pilotto E, Bini S. Hyperreflective intraretinal foci as an OCT biomarker of retinal inflammation in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1; 59 (13): 5366. doi: 10.1167/iops.18-25611
10. Pilotto E, Mian S, Torresin T, et al. Hyperreflective foci in the retina of active relapse-onset multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2020 Dec; 127 (12): 1774–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.024
11. Pengo M, Mian S, Franciotta S, et al. Retinal hyperreflecting foci associate with cortical pathology in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 May 23; 9 (4): e1180. doi: 10.1212/NXI.0000000000001180
12. Vujosevic S, Bini S, Torresin T, et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes: B-Scan and En Face Spectral Domain Optical Coherence Tomography evaluation. *Retina*. 2017 Jun; 37 (6): 1092–103. doi: 10.1097/IAE.0000000000001304
13. Wang M, Ma W, Zhao L, Fariss RN, Wong WT. Adaptive Müller cell responses to microglial activation mediate neuroprotection and coordinate inflammation in the retina. *J Neuroinflammation*. 2011 Dec 7; 8:173. doi: 10.1186/1742-2094-8-173
14. Li M, Li J, Chen K, et al. Association between inflammatory factors in the aqueous humor and hyperreflective foci in patients with intractable macular edema treated with antivascular endothelial growth factor. *Dis Markers*. 2021 Jun 7; 2021: 5552824. doi: 10.1155/2021/5552824
15. Pilotto E, Leonardi F, Stefanon G, et al. Early retinal and choroidal OCT and OCT angiography signs of inflammation after uncomplicated cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jul; 103 (7): 1001–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312461
16. Ramaglia V, Hughes TR, Donev RM, et al. C3-dependent mechanism of microglial priming relevant to multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jan 17; 109 (3): 965–70. doi: 10.1073/pnas.1111924109
17. Zrzavy T, Hametner S, Wimmer I, et al. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain*. 2017 Jul 1; 140 (7): 1900–1913. doi: 10.1093/brain/awx113
18. Schmidt MF, Pihl-Jensen G, Torm MEW, et al. Hyperreflective dots in the avascular outer retina in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Apr; 72: 104617. doi: 10.1016/j.msard.2023.104617
19. 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. [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 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-29-41>

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова, М.Ю. Зубкова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; М.А. Васильева, Ю.А. Гамза, А.С. Дербенева, И.Ф. Никулич, Н.А. Малкова, А.И. Прокаева, П.Н. Позднякова — сбор, обработка данных, написание текста, редактирование.

Author's contribution: A.Zh. Fursova, M.Y. Zubkova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; M.A. Vasilyeva, Yu.A. Gamza, A.S. Derbeneva, I.F. Nikulich, N.A. Malkova, A.I. Prokaeva, P.N. Pozdnyakova — data collection, processing, text writing, editing.

Поступила: 12.01.2024. Переработана: 07.02.2024. Принята к печати: 08.02.2024

Originally received: 12.01.2024. Final revision: 07.02.2024. Accepted: 08.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немiroвича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немiroвича-Данченко, д. 128, Новосибирск, 630087, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, доцент, заведующая офтальмологическим отделением¹, заведующая кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0001-6311-5452

Маргарита Юрьевна Зубкова — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-3071-3285

Мария Андреевна Васильева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-2974-9325

Юлия Александровна Гамза — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-1474-4468

Анна Сергеевна Дербенева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-8825-3656

Ида Фаритовна Никулич — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-2208-8352

Надежда Алексеевна Малкова — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии², куратор центра рассеянного склероза³, ORCID 0000-0002-1255-8525

Анна Ивановна Прокаева — аспирант кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии², врач-невролог³, ORCID 0000-0003-2541-9302

Полина Николаевна Позднякова — студентка 6-го курса лечебного факультета², ORCID 0009-0005-7934-0511

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Regional center for multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system, "Novosibirsk Regional Clinical Hospital", 128, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-6311-5452

Margarita Y. Zubkova — ophthalmologist¹, assistant of the department of ophthalmology², ORCID 0000-0002-3071-3285

Maria A. Vasilyeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair ophthalmology², ORCID 0000-0003-2974-9325

Yuliya A. Gamza — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0003-1474-4468

Anna S. Derbeneva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair ophthalmology², ORCID 0000-0002-8825-3656

Ida F. Nikulich — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-2208-8352

Nadezhda A. Malkova — Dr. of Med. Sci., professor of chair of clinical neurology and neurogeriatrics², curator of center of multiple sclerosis³, ORCID 0000-0002-1255-8525

Anna I. Prokaeva — postgraduate student of the department of clinical neurology and neurogeriatrics², neurologist³, ORCID 0000-0003-2541-9302

Polina N. Pozdnyakova — 6th year student of the faculty of medicine², ORCID 0009-0005-7934-0511

For contacts: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru