

Диагностическая значимость выявления оптиконеуропатии у пациентов с рассеянным склерозом с помощью сканирующей лазерной поляриметрии и оптической когерентной томографии

УДК: 617.735–007.23

Татьяна Владимировна Качан, Людмила Николаевна Марченко, Александр Сергеевич Федулов,
Анастасия Александровна Далидович
УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Беларусь

Введение

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное, воспалительное, хроническое, прогрессирующее, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), при котором часто поражаются зрительные нервы (ЗН). Демиелинизация ЗН может приводить к потере ганглионарных клеток сетчатки и, как следствие, истончению слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Ретробульбарный неврит (РБН) диагностируется при манифестации заболевания в 15-20% случаев рассеянного склероза и у 40% пациентов позднее, по мере прогрессирования заболевания [1]. Еще до появления инструментальных методов прижизненного исследования структуры сетчатки, измерения толщины СНВС на гистологических срезах в трупных глазах выявляли его истончение от потери аксонов как после обострения РБН, так и без РБН у пациентов с РС [2,3,4]. Поскольку СНВС состоит из аксонов ганглионарных клеток сетчатки (ГКС), формирующих зрительный нерв и, в последующем, – зрительный тракт, его изучение дает возможность расширить представление о сути патологических процессов, происходящих в ЦНС.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) и сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП), являются неинвазивными, количественными методами исследования толщины СНВС (ТСНВС) [5]. Оба метода получили широкое применение в клинической практике для определения степени потери СНВС, главным образом, при глаукоме [6], а также при оптиконеуропатиях (ОНП), связанных с другими заболеваниями [7, 8, 9]. ОКТ и СЛП основаны на разных оптических принципах визуализации СНВС [10]. Для определения ТСНВС при ОКТ используются принципы низкокогерентной интерферометрии, основанной на структурной рефлексивности [11]. СЛП позволяет измерять ТСНВС, основываясь на величине задержки двух перпендикулярных составляющих поляризованного источника света. Эта задержка индуцируется двойным преломлением СНВС – свойство, которое зависит как от толщины перипапиллярного СНВС, так и от целостности аксональных внутренних структур (микротубул и нейрофиламентов) [12]. Важной особенностью ОКТ является возможность визуализировать поперечные срезы сетчатки (с

разрешением, близким к гистологическому), дифференцировать и измерять слои сетчатки, количественно и качественно оценивать их структурные изменения [13].

Таким образом, не только для диагностики изменений в слое нервных волокон сетчатки, но также для мониторинга прогрессирования заболевания и эффективности терапии необходимо определить: какой из методов обеспечивает более достоверную дополнительную информацию о повреждении ретинальных ганглионарных аксонов у пациентов с РС с (или без) РБН.

Цель исследования заключалась в сравнении диагностической значимости ОКТ и СЛП показателей толщины слоя нервных волокон сетчатки в выявлении оптической нейропатии у пациентов с РС.

Материал и методы

В исследование было включено 60 глаз 30 пациентов с РС в возрасте 21-42 (29 ± 7) лет с рецидивно-ремиттирующей формой заболевания. Верификация РС проводилась с использованием критериев McDonald e.a. [2010]. Всем пациентам выполнялась ОКТ и СЛП как часть полного офтальмологического обследования. У 13 пациентов на обоих глазах в анамнезе не было ретробульбарного неврита (26 глаз). У 17 пациентов в анамнезе имел место РБН. Из них у 9 человек односторонний (9 глаз) и у 8 пациентов двусторонний процесс (16 глаз). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1– Распределение пациентов в зависимости от наличия ретробульбарного неврита в анамнезе

Наличие РБН	Количество (глаз (пациентов), %)
Без РБН оба глаза	26 (13), 74,3
РБН на одном глазу	9 (9), 36
РБН на обоих глазах	16 (8), 64
Всего глаз с РБН	25 (17), 41,7
Всего глаз без РБН	35 (22), 58,3

Для проведения ОКТ использовалась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec), протокол Fast RNFL. Критерием качества сигнала была его сила, равная 7 и выше, с разницей между глазами не более двух. Качество фокусировки оценивалось по изображению с наличием центрированной окружности вокруг ДЗН. Средняя толщина СНВС вдоль окружности и толщина по секторам в каждом квадранте подсчитывалась автоматически и сравнивалась со встроенной нормативной базой данных, путем сопоставления полученных данных с соответствующей возрастной подгруппой.

Сканирующая лазерная поляриметрия ретинальных нервных волокон выполнялась с использованием версии GDx VCC (Variable Corneal Compensation) фирмы Carl Zeiss Meditec,

позволяющей индивидуально компенсировать двойное лучепреломление роговицы. Только изображения с качеством скана, равным 8 и выше, были включены в анализ. Среднее значение ТСНВС вдоль темпоральной–верхней–назальной–нижней–темпоральной окружности, верхнее среднее и нижнее среднее соответственно указывало на среднюю ТСНВС вдоль всей измеряемой окружности, верхней 120° зоны и нижней 120° зоны. Каждый параметр сравнивался с нормативной базой данных путем сопоставления полученных данных с соответствующей возрастной подгруппой.

Значения ТСНВС (как средняя толщина, так и толщина по квадрантам) по данным Stratus OCT и GDx VCC у лиц с РС сравнивались в двух подгруппах: 1) пациенты без РБН в анамнезе (35 глаз); 2) пациентов с РБН в анамнезе (25 пораженных глаз).

Для сравнения методов ОКТ и GDx использовали статистические диагностические тесты с представлением показателей: чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата теста (ППРТ), прогностической ценности отрицательного результата теста (ПОРТ), отношение правдоподобия (LR). Для оценки достоверности различий показателей ОКТ и GDx в каждой подгруппе использовался критерий Вилкоксона, критерий Стьюдента для связанных групп. Для оценки согласованности показателей ТСНВС по данным ОКТ и GDx использовался коэффициент корреляции Спирмена (при отсутствии нормального распределения показателя ТСНВС в сравниваемой подгруппе) и коэффициент Пирсона (в случае нормального распределения показателя ТСНВС). При сравнении двух исследуемых подгрупп использовался t-критерий Стьюдента (параметрический метод) и критерий Манна-Уитни (непараметрический метод) для независимых групп.

Результаты и обсуждение

Истончение СНВС (ИСНВС), свидетельствующее о наличии у пациентов оптической нейропатии, было выявлено на 46 глазах из 60. В 26 глазах ОНП выявили оба метода. В 9 глазах истончение СНВС зафиксировал GDxVCC при отсутствии отклонений от нормативной базы данных на ОКТ. В 12 глазах – только ОКТ, при отсутствии изменений толщины СНВС по данным GDx (таблица 2).

Таблица 2 – Признаки истончения слоя нервных волокон сетчатки данным ОКТ + GDx, абс. (%)

Показатель ИСНВС	Количество глаз
Всего	60 (100)
С признаками ИСНВС	46 (76,7)
ИСНВС по данным только GDx	9(19,6)
ИСНВС по данным только ОКТ	12 (26,1)
ИСНВС по данным и GDx и ОКТ	25 (54,3)

Таким образом, отношение правдоподобия (LR) при сравнении результатов совместного использования обоих методов (GDx и ОКТ) и только одного GDx составило 1,35 (то есть при их совместном использовании выявляемость ОНП увеличивалась на 35%). Чувствительность при этом составила 77%, специфичность 43%, ППРТ 58%, ПОРТ-65%. При сравнении результатов совместного использования GDx и ОКТ и только ОКТ отношение правдоподобия составило 1,24%, чувствительность – 77%, специфичность 38%, ППРТ 55%, ПОРТ-62%. Это свидетельствует о более эффективной диагностике ОНП при совместном использовании обоих методов, чем только одного из них.

Полученные данные согласуются с экспериментальными исследованиями на глазах обезьян, в которых определили, что GDx может выявлять аксональную дегенерацию еще до истончения СНВС из-за способности оценивать изменение плотности аксональных микротрубочек [14]. При глаукоме ряд авторов выявили одинаковую чувствительность обоих методов [15, 16, 17], в то время как другие находили либо ОКТ [18,19], либо GDx [20] более чувствительным методом в определении потери СНВС. В работах Zaverietal [21] была определена одинаковая диагностическая значимость обоих методов в дифференциальной диагностике ОНП на глазах с рассеянным склерозом и нормой, и несколько лучшая, но статистически недостоверная способность ОКТ диагностировать РБН в анамнезе у пациентов с РС. В экспериментальном исследовании 12 пациентов Frohman et. al. (2009) [22] выявили более сильную корреляционную связь между показателями толщины ЗН по данным МРТ и толщиной СНВС, измеренной с помощью ОКТ, чем GDx.

Кроме измерения ТСНВС, GDx VCC также обеспечивает возможность определения глобального индекса, так называемого индикатора нервных волокон (ИНВ). Он измеряется по всей схеме СНВС и характеризует общую целостность СНВС. Для оценки данных у пациентов с глаукомой используется абсолютная шкала от 1 до 100 (1–30 норма, 31–50 граница, ≥ 51 патология). До сих пор остается не до конца выясненным, как этот параметр следует оценивать у пациентов с РС. Толщина СНВС с возрастом уменьшается, что влечет за собой увеличение показателя ИНВ. Предыдущие исследования [15] выявили, что у здоровых лиц в возрасте 38.7 ± 13.6 , 49.9 ± 13.0 и $65 \pm 8,22$ были соответственно выявлены значения ИНВ 10 ± 5.8 , 15.2 ± 7.6 , 19.8 ± 6.7 . Так как РС страдает относительно молодая популяция лиц (средний возраст 31 год), Quelly et. al. [23] предложили оценивать данные ИНВ, используя пограничное значение > 20 .

Показатели ТСНВС по данным ОКТ и GDx достоверно отличались между собой в обеих подгруппах (таблица 3, таблица 4).

Таблица 3 – Значения средней ТСНВС (μm) по данным GDx и OCT у пациентов с РС без РБН в анамнезе, Me (25%, 75%), M \pm m

Исследуемый показатель	GDx VCC	OCT Stratus 3000	Достоверность различий
Средняя толщина	51,5 (46,9 – 56,1)	89,7 (78,5– 100,6)	T=0,00, p<0,000
Средняя толщина в верхнем секторе	63,0 \pm 7,13	114,8 \pm 18,68	p<0,000
Средняя толщина в нижнем секторе	61,7(53,7– 68,7)	118,4(106,0– 131,0)	T=0,00, p<0,000
ИНВ	22,7 (17,0– 25,0)	–	–

Таблица 4 – Значения средней ТСНВС (μm) по данным GDx и OCT у пациентов с РС с РБН в анамнезе Me (25%, 75%), M \pm m

Исследуемый показатель	GDx VCC	OCT Stratus 3000	Достоверность различий
Средняя толщина	48,5(46,3– 52,1)	76,8 (69,9– 84,7)	T=0,00, p<0,000
Средняя толщина в верхнем секторе	55,6 \pm 8,06	91,3 \pm 21,9	p<0,000
Средняя толщина в нижнем секторе	57,4 (53,3– 63,2)	102,4 (88– 116)	T=0,00, p<0,000
ИНВ	38,7 (24– 55)	–	–

Достоверные различия толщины слоя нервных волокон сетчатки между глазами, перенесшими РБН и глазами без РБН в анамнезе выявлены по всем показателям ОКТ. По данным GDx ТСНВС в верхнем отделе и ИНВ достоверно отличались между исследуемыми подгруппами, в то время, как показатели GDx средней ТСНВС и средней в нижнем отделе, были меньше по значению в глазах, перенесших РБН, но достоверно не отличались от глаз без РБН (таблица 5).

Таблица 5 – Значение показателей ОКТ и СЛП по подгруппам, Me (25%, 75%), M \pm m

Исследуемый показатель	Без РБН	С РБН	Достоверность различий
GDx средн.	51,5 (46,9– 56,1)	48,5(46,3–52,1)	U=315,0, p>0,05
ОКТ средн.	89,7 (78,5 –100,64)	76,8 (69,9 – 84,7)	U=233,0, p<0,05
GDx верхнсредн.	63,0 \pm 7,1	55,6 \pm 8,1	p<0,05
ОКТ верхнсредн.	114,8 \pm 18,68	91,3 \pm 21,9	p<0,05
GDx нижнсредн.	61,7 (53,7 – 68,7)	57,4 (53,3– 63,2)	U=331,5, p>0,05
ОКТ нижнсредн.	118,43(106 –131)	102,4 (88– 116)	U=251,0, p<0,05
GDx ИНВ	22,7 (17–25)	38,7 (24– 55)	U=202,5, p<0,05

При анализе ИНВ была выявлена не только его достоверная разница между подгруппами с / без РБН в анамнезе, но также высокие показатели (>20) в 4 глазах из 14 (29%), когда показатели ТСНВС по данным ОКТ и GDx оставались в пределах нормы.

Анализ связи между показателями ТСНВС в двух исследуемых группах выявил, что корреляция оказалась выше по всем показателям в глазах пациентов, перенесших РБН (таблица 6,7).

Таблица 6 – Значение коэффициента корреляции параметров толщины СНВС между GDxVCC и Stratus OCT у пациентов без РБН в анамнезе ($p < 0,05$)

GDxVCC	OCT Stratus		
	Средняя	Верхний сектор	Нижний сектор
Средняя	$\rho = 0,55$	–	–
Верхний сектор	–	$r = 0,42$	–
Нижний сектор	–	–	$\rho = 0,44$
ИНВ	$-0,49$	–	$\rho = -0,73$

Таблица 7– Значение коэффициента корреляции параметров ТСНВС между GDxVCC и Stratus OCT у пациентов с РБН в анамнезе ($p < 0,05$)

GDx VCC	OCT Stratus		
	Средняя	Верхний сектор	Нижний сектор
Средняя	$\rho = 0,61$	–	–
Верхний сектор	–	$r = 0,7$	–
Нижний сектор	–	–	$\rho = 0,59$
ИНВ	$\rho = -0,8$	–	$\rho = -0,87$

Обращает на себя внимание статистически значимая сильная отрицательная корреляционная связь между показателями ИНВ и ТСНВС по данным ОКТ в подгруппе глаз, перенесших РБН, значительно превышающая таковую в группе пациентов без РБН.

Выводы

1. Эффективность диагностики оптиконеуропатии у пациентов с РС значительно выше при совместном использовании методов СЛП и ОКТ, чем каждого из них в отдельности.
2. ОКТ и СЛП продемонстрировали хорошую корреляционную связь между показателями ТСНВС в обеих подгруппах (сильнее выраженную в глазах с РБН в анамнезе), что может облегчить диагностику потери ганглионарных клеток сетчатки.
3. При анализе показателей GDx у пациентов с РС, следует учитывать не только толщину СНВС, но и показатели индикатора нервных волокон. Они могут указывать на начальную оптиконеуропатию даже в случае отсутствия данных об истончении толщины СНВС.

4. ОКТ и СЛП могут быть рекомендованы в качестве основных методов раннего выявления оптиконеуропатии и мониторинговании эффективности терапии, модифицирующей клиническое течение РС.

Список литературы

- 1) Sorensen T., Frederiksen L., Bronnum-Hansen H., Petersen H. / Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey // *Neurology*. – 1999. – № 53. – P. 473–478.
- 2) Fisher J., Jacobs D., Markowitz C., Galetta S., Volpe N., Nano-Schiavi M., Baier M., Frohman E., Winslow H., Frohman T., Calabresi P., Maguire M., Cutter G., Balcer L. / Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis // *Ophthalmology* 2006. – № 113. – P. 324–332.
- 3) Pueyo V., Martin J., Fernandez J., Almarcegui C., Ara J., Egea C., Pablo L., Honrubia F. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler* 2008. – № 14. – P. 609–614.
- 4) Parisi V., Manni G., Spadaro M., Colacino G., Restuccia R., Marchi S., Bucci MG, Pierelli F / Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest. Ophthalmol // Vis Sci*. – 1999. – № 40. – P. 2520–2527.
- 5) Stein D., Wollstein G., Schuman J. / Imaging in glaucoma // *Ophthalmol. Clin. North. Am.* – 2004. – № 17. – P. 33–52.
- 6) Zangwill L., Bowd C. / Retinal nerve fiber layer analysis in the diagnosis of glaucoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2006. – № 17. – P. 120–131.
- 7) Frohman E., Fujimoto J., Frohman T., Calabresi P., Cutter G., Balcer L. / Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis // *Nat Clin. Pract. Neurol.* – 2008. – № 4. – P. 664–675.
- 8) Sergott R., Frohman E., Glanzman R., Al-Sabbagh A. / The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus // *J Neurol. Sci.* – 2007. – P. 263:3–14.
- 9) Kallenbach K., Frederiksen J. / Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review // *Eur. J. Neurol.* – 2007. – № 14. – P. 841–849.
- 10) Zangwill L., Bowd C. // Retinal nerve fiber layer analysis in the diagnosis of glaucoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2006. – № 17. – P. 120–131.
- 11) Huang D., Swanson E., Lin C., Schuman J., Stinson W., Chang W., Hee M., Flotte T., Gregory K., Puliafito C., et al. / Optical coherence tomography // *Science*. – 1991. – № 254. – P. 1178–1181.
- 12) Huang X., Knighton R. / Microtubules contribute to the birefringence of the retinal nerve fiber layer // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – № 46. – P. 4588–4593.

- 13) Frohman E., Fujimoto J., Frohman T., Calabresi P., Cutter G., Balcer L. / Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2008.–№ 4. – P. 664–675.
- 14) Fortune B., Cull G., Burgoyne C. / Relative course of retinal nerve fiber layer birefringence and thickness and retinal function changes after optic nerve transection // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008.–№ 49. – P. 4444–4452.
- 15) Brusini P., Salvetat M., Zeppieri M., Tosoni C., Parisi L., Felletti M. / Comparison between GDx VCC scanning laser polarimetry and Stratus OCT optical coherence tomography in the diagnosis of chronic glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2006.–№ 84. – P. 650–655.
- 16) Medeiros F., Zangwill L., Bowd C., Weinreb R./ Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* – 2004.–№ 122. – P. 827–837.
- 17) Leung C., Chan W., Chong K., Yung W., Tang K., Woo J., Tse K./ Comparative study of retinal nerve fiber layer measurement by StratusOCT and GDx VCC. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005.– № 46. – P. 3214–3220.
- 18) Bowd C., Zangwill L., Berry C., Blumenthal E., Vasile C., Sanchez-Galeana C., Bosworth C., Sample P., Weinreb R. / Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – № 42. – P. 1993–2003.
- 19) Schrems W., Mardin C., Horn F., Juenemann A., Laemmer R. / Comparison of scanning laser polarimetry and optical coherence tomography in quantitative retinal nerve fiber assessment // *J Glaucoma.* – 2010. – № 19. – P. 83–94.
- 20) Hong S., Ahn H., Ha S., Yeom H., Seong G., Hong Y./ Early glaucoma detection using the Humphrey Matrix Perimeter, GDx VCC, Stratus OCT, and retinal nerve fiber layer photography // *Ophthalmology.* – 2007.– №114. – P. 210–215.
- 21) Zaveri M., Conger A., Salter A., Frohman T., Galetta S., Markowitz C., Jacobs D., Cutter G., Ying G., Maguire M., Calabresi P., Balcer L., Frohman E. / Retinal imaging by laser polarimetry and optical coherence tomography evidence of axonal degeneration in multiple sclerosis // *Arch. Neurol.* – 2008. –№ 65. –P. 924–928.
- 22) Frohman E., Dwyer M., Frohman T., Cox J., Salter A., Greenberg B., Hussein S., Conger A., Calabresi P., Balcer L., Zivadinov R. / Relationship of optic nerve and brain conventional and nonconventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study // *J. Neurol. Sci.* –2009. – №282. – P. 96–105.
- 23) Quelly A., Cheng H., Laron M., Schiffman J., Tang R./ Comparison of Optical Coherence Tomography and Scanning Laser Polarimetry Measurements in Patients with Multiple Sclerosis // *Optom. Vis. Sci.* – 2010. – 87(8). – P. 576–584.

Аннотация

Цель работы заключалась в сравнении параметров толщины слоя нервных волокон (ТСНВС) у пациентов с рассеянным склерозом, при использовании оптической когерентной томографии (ОКТ) и сканирующей лазерной поляриметрии (СЛП). В работу были включены 60 глаз пациентов с РС (25 глаз с ретробульбарным невритом (РБН) в анамнезе и 35 глаз – без РБН). Исследовались параметры: средняя ТСНВС, верхняя и нижняя средняя ТСНВС, индикатор нервных волокон. В результате отношение правдоподобия составило 1,35% (1,24%) при сравнении обоих методов и СЛП (ОКТ) соответственно. Значения ТСНВС значительно отличались при определении методами СЛП и ОКТ в обеих группах. Параметры ТСНВС сильнее коррелировали между данными ОКТ и СЛП в подгруппе пациентов с РБН в анамнезе. Таким образом, эффективность в выявлении оптиконейропатии у пациентов с РС значительно выше при совместном использовании обоих методов, чем какого-либо одного из них. Показатели ОКТ и СЛП продемонстрировали хорошую корреляцию в обеих подгруппах, сильнее выраженную у пациентов с РБН в анамнезе, что может быть полезным в определении потери ТСНВС у пациентов с РС.

Ключевые слова: сканирующая лазерная поляриметрия, оптическая когерентная томография, рассеянный склероз, ретробульбарный неврит, слой нервных волокон сетчатки, оптическая нейропатия.

Diagnosis of optic neuropathy in patients with multiple sclerosis according to the scanning laser polarimetry and optical coherence tomography

Tatyana Kachan, Lyudmila Marchanka,

Alexander Fedulov, Anastasiya Dalidovich

Belarussian State Medical University

Minsk, Belarus

Summary

Purpose: To compare the parameters of retinal nerve fiber layer thickness (RNFLT) in patients with multiple sclerosis using optical coherence tomography (OCT) and scanning laser polarimetry (SLP).

Material and methods: Sixty eyes of the MS patients were enrolled in this study (25 eyes history of optic neuritis (ON), and 35 eyes – without ON). Parameters of the Stratus OCT (average thickness,

superior and inferior average) also as GDx (TSNIT average, superior and inferior average, nerve fiber indicator) were measured and analysed.

Results: Likelihood ratio was 1,35% (1,24%) when comparing combined using OCT+GDx and GDx (OCT) respectively. Values of the retinal RNFLT were differed significantly between GDx and Stratus OCT in both groups. The parameters of RNFLT stronger correlated between the GDx and OCT devices in eyes after ON.

Conclusions. The effectiveness of optic neuropathy diagnostic in MS patients is significantly higher when sharing methods SLP and OCT than the only one of them. OCT and GDx values show good correlation in both groups (stronger on the eyes after ON) and can be useful in detecting RNFL loss in MS eyes.

Keywords: scanning laser polarimetry, optical coherence tomography, multiple sclerosis; optic neuritis; retinal nerve fiber layer, optic neuropathy.

Татяна Владимировна Качан

тел.: +375296855991, e-mail: Tvk35@Yahoo.com

220104 ул.П. Глебки 80–138