ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕТЧАТКИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ПРОГРЕССИВОВАНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Т.В. Щукина, Г.Н. Бисага, В.А. Малько, М.П. Топузова, К.А. Толочко, А.Ю. Дадацкий, Т.М. Алексеева

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассеянный склероз (РС) — аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее, нейродегенеративное инвалидирующее заболевание центральной нервной системы мультифакториального генеза. В начальных стадиях ремиттирующего РС преобладает аутоиммунное воспаление с чередованием обострений и ремиссий, но в последующем развивается прогрессирующая нейродегенерация, которая лежит в основе стойкой инвалидизации больных. Переход ремиттирующего РС во вторично-прогрессирующую форму представляет собой критический фактор для долгосрочного прогноза и делает необходимым поиск точных биомаркеров, предикторов риска трансформации течения РС. Одним из таких маркеров являются толщина слоя нервных волокон и ганглиозных клеток, а также состояние микроциркуляторного русла сетчатки глаза, которые легко верифицируются с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) — неинвазивного метода, позволяющего проводить сегментацию сетчатки в аксиальной плоскости в режиме реального времени. Целью обзора является обсуждение результатов, достигнутых в изучении и применении ОКТ сетчатки как потенциального визуализационного биомаркера прогрессирования РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптическая когерентная томография сетчатки, нейродегенерация, биомаркеры прогрессирования рассеянного склероза

Для цитирования: Щукина Т.В., Бисага Г.Н., Малько В.А., Топузова М.П., Толочко К.А., Дадацкий А.Ю., Алексеева Т.М. Оптическая когерентная томография сетчатки как прогностический биомаркер прогрессирования рассеянного склероза. *Российский неврологический журнал*. 2024;29(3):16–23. DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-16-23

Для корреспонденции: Щукина Т.В., e-mail: stvladimirovna1993@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данное исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда «Разработка инновационной диагностически-прогностической модели прогрессирования нейродегенеративного процесса и оценки резервов нейропластичности при рассеянном склерозе с целью раннего применения персонализированного терапевтического подхода», соглашение № 23-25-00419 от 12.01.2023 г., <https://rscf.ru/project/23-25-00419/>.

Информация об авторах

Щукина Т.В., <https://orcid.org/0009-0004-4616-115>; e-mail: stvladimirovna1993@gmail.com

Бисага Г.Н., <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>; e-mail: bisaga_gn@almazovcentre.ru

Малько В.А., <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>; e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Топузова М.П., <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>; e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Толочко К.А., <https://orcid.org/0009-0001-8172-5374>; e-mail: christina.tolochko@mail.ru

Дадацкий А.Ю., <https://orcid.org/0009-0006-0591-2836>; e-mail: sardok@inbox.ru

Алексеева Т.М., <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

OPTICAL COHERENCE RETINAL TOMOGRAPHY AS A PROGNOSTIC BIOMARKER OF MULTIPLE SCLEROSIS PROGRESSION

T.V. Shchukina, G.N. Bisaga, V.A. Malko, M.P. Topuzova, K.A. Tolochko, A.Yu. Dadatsky, T.M. Alekseeva

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Abstract. Multiple sclerosis is an autoimmune inflammatory demyelinating neurodegenerative disabling disease of the central nervous system of multifactorial genesis. In the initial stages of remitting multiple sclerosis, autoimmune inflammation prevails with alternation of exacerbations and remissions, but, subsequently, progressive neurodegeneration develops, which underlies the persistent disability of patients. The transition of remitting multiple sclerosis into a secondary progressive form is a critical factor for long-term prognosis and makes it necessary to find accurate biomarkers, predictors of the risk of transformation of MS. One such marker is the thickness of the nerve fiber layer and ganglion cells, as well as the condition of the retinal microvasculature, which is easily verified by optical coherence tomography (OCT), a non-invasive method that allows for real-time retinal segmentation in the axial plane. The aim of this review is to discuss the results achieved in the study and application OCT of the retina as a potential imaging biomarker of multiple sclerosis progression.

Key words: multiple sclerosis, optical coherent retinal tomography, neurodegeneration, biomarkers of multiple sclerosis progression

For citation: Shchukina T.V., Bisaga G.N., Malko V.A., Topuzova M.P., Tolochko K.A., Dadatsky A.Yu., Alekseeva T.M. Optical coherence retinal tomography as a prognostic biomarker of multiple sclerosis progression. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2024;29(3):16–23. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2024-29-3-16-23

For correspondence: Shchukina T.V., e-mail: stvladimirovna1993@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation “Development of an innovative diagnostic and prognostic model for the progression of the neurodegenerative process and assessment of neuroplasticity reserves in multiple sclerosis for the purpose of early application of a personalized therapeutic approach”, agreement No. 23-25-00419 dated 01/12/2023, <https://rscf.ru/project/23-25-00419/>.

Information about authors

Shchukina T.V., <https://orcid.org/0009-0004-4616-115>; e-mail: stvladimirovna1993@gmail.com

Bisaga G.N., <https://orcid.org/0000-0002-1848-8775>; e-mail: bisaga_gn@almazovcentre.ru

Malko V.A., <https://orcid.org/0000-0003-2230-3750>; e-mail: malko_va@almazovcentre.ru

Topuzova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>; e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Tolochko K.A., <https://orcid.org/0009-0001-8172-5374>; e-mail: christina.tolochko@mail.ru

Dadatsky A.Yu., <https://orcid.org/0009-0006-0591-2836>; e-mail: sardok@inbox.ru

Alekseeva T.M., <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>; e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Received 27.01.2024
Accepted 18.03.2024

Сокращения: ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; ВПС — внутренний плексиформный слой; ВЯС — внутренний ядерный слой; ГМ — головной мозг; ГССС — глубокое сосудистое сплетение сетчатки; ГФКБ — глиальный фибриллярный кислый белок; ЗСНОМ — заболевания спектра нейрооптикомиелита; ИФН- β -1a — интерферон β -1a; КГКВПС — комплекс слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя; КИС — клинически изолированный синдром; МРТ — магнитно-резонансная томография; мСНВС — макулярный слой нервных волокон сетчатки; НЗН — неврит зрительного нерва; ОКТ — оптическая когерентная томография; ОКТ-А — оптическая когерентная томография в ангиорежиме; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз; ПРС — прогрессирующий рассеянный склероз; пСНВС — перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки; ПССС — периферическое сосудистое сплетение сетчатки; РИС — радиологически изолированный синдром; РКСС — радиальное капиллярное сплетение сетчатки; РРС — ремиттирующий рассеянный склероз; РС — рассеянный склероз; СГК — слой ганглиозных клеток; СНВС — слой нервных волокон сетчатки; ФЛЦН — фосфорилированные легкие цепи нейрофиламентов; ФТЦН — фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов; ЦНС — центральная нервная система; EDSS — Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала степени инвалидизации); MoCA — Montreal Cognitive Assessment (Монреальская когнитивная шкала); NEDA — No Evidence of Disease Activity (критерии оценки отсутствия активности заболевания); SDMT — the Symbol Digit Modalities Test (тест символьно-цифровых модальностей).

Введение. Рассеянный склероз (РС) — это аутоиммунное воспалительно-демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к прогрессирующему развитию неврологического дефицита [1, 2].

Очаговая инфильтрация иммунных клеток в веществе ЦНС и воспаление, обусловленное цитокинами, являются начальной причиной повреждения при РС [3, 4]. Однако в последующем иммуноопосредованное воспаление сменяется прогрессирующей нейродегенерацией, лежащей в основе формирования стойкой инвалидизации пациентов [5]. Определена фазность развития РС, соответствующая различным типам течения заболевания и тяжести неврологической симптоматики: радиологически изолированный синдром (РИС), клинически изолированный синдром (КИС), ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), а также стоящий особняком первично-прогрессирующий РС (ППРС) [6]. В 85–90% случаев РС представляет собой рецидивирующе-ремиттирующее течение и сопровождается чередованием обострений и ремиссий. Согласно данным популяционных исследований, у 25% пациентов с РРС течение заболевания в конечном итоге трансформируется в ВПРС после первой декады заболевания, а через 20 лет трансформация течения наблюдается не менее чем у 2/3 больных РРС [6–8]. Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), эффективно модулируют иммунную систему, снижают частоту клинических и рентгенологических рецидивов, однако незначительно влияют на прогрессирование заболевания и общую инвалидизацию [7]. Данное утверждение в полной мере справедливо лишь к препаратам I линии, обладающим умеренной эффективностью. Поэтому так важно своевременное выявление момента перехода РРС в ВПРС, что позволяет оперативно осуществлять смену терапии на более эффективную с целью профилактики инвалидизации [8]. По этой причине момент трансформации РРС в ВПРС представляет собой критический фактор для долгосрочного прогноза. В настоящее время активно изучаются разные биологические маркеры прогрессирования РС — магнитно-резонансная морфометрия, уровень фосфорилированных легких цепей нейрофиламентов (ФЛЦН) и фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов (ФТЦН), глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ),

оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и др. [8, 9].

ОКТ является относительно дешевым высокочувствительным неинвазивным методом, позволяющим получить послойное изображение сетчатки в поперечном сечении с разрешающей способностью до 3 мкм в режиме реального времени [10]. Метод визуализации ОКТ был впервые представлен в 1991 г. и использует световые волны для получения изображений аксиального среза сетчатки [10, 11]. Физический принцип работы спектральной ОКТ аналогичен ультразвуковому, но в когерентной томографии для сканирования биологической ткани применяются не акустические волны, а оптическое излучение ближнего инфракрасного диапазона (843 нм) [11]. Анализ изображения ОКТ состоит из изучения морфологии, структуры сетчатки и рефлективности ткани [11, 12]. В сетчатке выделяют наружные и внутренние слои. Внутренняя сетчатка включает слой нервных волокон (СНВС), ганглиозных клеток (СГК) и внутренний плексиформный слой (ВПС), который служит границей между внутренней и наружной сетчаткой, а наружная сетчатка — внутренний ядерный слой (ВЯС), наружный плексиформный слой, наружный ядерный слой, наружную пограничную мембрану, линию сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов [12]. Являясь «частью мозга, вынесенной на периферию», сетчатка глаза и ее отдельные слои отражают поражение мозга в целом и рассматриваются в качестве биомаркеров раннего выявления и мониторинга воспаления и нейродегенерации при РС, хотя данные ОКТ сетчатки пока не включены в стандартные критерии отсутствия активности болезни (англ. No Evidence of Disease activity (NEDA)) [10]. С 2014 г. в нейроофтальмологической практике также используется метод ОКТ-ангиографии (ОКТ-А), обеспечивающий визуализационную сегментацию диска зрительного нерва и всех отделов сосудистой системы глазного яблока [11].

ОКТ сетчатки как маркер прогрессирования и активности РС. СНВС и комплекс СГК + ВПС (комплекс ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (КГКВПС)) являются двумя наиболее часто изучаемыми слоями при РС [13, 14]. По данным многочисленных исследований, проводившихся при участии больных РС и здоровых добровольцев, была выявлена статистически значимая разница в толщине СНВС и КГКВПС, а значения КГКВПС обратно коррелировали с показателем расширенной шкалы оценки инвалидности (англ. Expand Disability Status Scale (EDSS)) [15–17]. Уменьшение толщины СГК обнаруживается раньше, чем изменения СНВС, и чем больше истончение макулярного слоя нервных волокон (мСНВС), тем выше вероятность прогрессирования инвалидизации в течение года [16]. Истончение и уменьшение объема мСНВС, СГК и ВПС, по литературным и по нашим данным, были более выражены у больных РС и невритом зрительного нерва (НЗН) в анамнезе [18] (см. рис. 1, 2 на 2-й стороне обложки). Патологический механизм, лежащий в основе уменьшения толщины СНВС и КГКВПС

у пациентов без ретробульбарного неврита в анамнезе, остается спорным. Вероятной причиной является ретроградная аксональная дегенерация после субклинического НЗН, однако некоторые связывают это с первичной или трансинаптической дегенерацией нейронов КГКВПС при РС [14]. Слои сетчатки отражают не только нейродегенерацию, но и различные аспекты активности заболевания при РС. По мнению В. Кпнер и соавт., истончение КГКВПС связано с интратекальным В-клеточным иммунитетом и представляет собой независимый фактор риска нарастания инвалидизации у больных РС, тогда как увеличение объема ВЯС связано с рентгенологической активностью по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (ГМ) [19, 20]. Также имеются данные о меньшей толщине ВЯС у больных РС, получавших ПИТРС, вероятно, вследствие уменьшения воспаления и отека, по сравнению с пациентами, не получавшими специфическую модифицирующую терапию [21, 22].

Значение ОКТ сетчатки при КИС и РИС. У пациентов с РИС обнаружена ранняя нейроаксональная дегенерация ганглиозных клеток сетчатки, проявляющаяся уменьшением толщины мСНВС, СГК и ВПС, затрагивающая преимущественно ее назальный и нижненазальный сегменты, а истончение перипапиллярного слоя нервных волокон (пСНВС) выражено в меньшей степени и представлено преимущественно поражением височного и нижневисочного сегментов сетчатки [23]. Исследования показывают, что у больных КИС и РИС уменьшение слоя нервных волокон сетчатки и увеличение объемов внутреннего и внешнего ядерного слоев являются проявлениями активности заболевания и сопряжены с высокой вероятностью трансформации в РС [24]. Риск перехода РИС в РС значительно увеличивается при комбинации ОКТ-паттернов дегенерации внутренней сетчатки с определенными нейровизуализационными феноменами: симптомом центральной вены, наличием спинальных очагов демиелинизации, атрофией зрительных бугров и мозжечка [25–27]. По данным А. Filippatou и соавт., толщина внутренних слоев сетчатки у пациентов с РИС и здоровых добровольцев существенно не различалась, однако наличие инфратенториальных очагов демиелинизации у больных РИС было связано с истончением ВПС и большей частотой трансформации РИС в РС [28].

ОКТ сетчатки и когнитивные нарушения. Имеется взаимосвязь размеров внутренних слоев сетчатки в аксиальном сечении и когнитивного дефицита у больных РС [29]. Толщина как СНВС, так и КГКВПС значительно коррелировала с результатами теста символично-цифровых модальностей (англ. the Symbol Digit Modalities Test (SDMT)) и Монреальской когнитивной шкалы (англ. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) и двигательными навыками больных. Значения СНВС дополнительно коррелировали с вербальной функцией, тогда как показатели КГКВПС коррелировали с управляющими функциями и скоростью обработки информации

[30]. Обнаружена положительная корреляция между изменением толщины КГКВПС в течение года и показателем MoCA у пациентов с РС [31]. По данным D. Jakimovski и соавт., уменьшение толщины пСНВС и макулярного объема предсказывали когнитивные нарушения с точностью до 72,2% [32]. Истончение пСНВС, наиболее выраженное в нижнем и темпоральном сегментах у пациентов с ППРС, имело отрицательную корреляционную связь с значениями EDSS и положительную — с результатами SDMT [33–35].

ОКТ сетчатки и показатель EDSS. Данные большого числа исследований свидетельствуют об обратной зависимости толщины внутренних слоев сетчатки и показателя EDSS [15–17, 32, 33, 36, 37]. По мнению N. Cerdá-Fuertes и соавт., сильная обратная корреляционная связь значения EDSS наблюдается с толщиной макулярной зоны КГКВПС, затем следует СНВС, а размер ВЯС вовсе не зависит от выраженности инвалидизации и является косвенным маркером активности РС [36]. Также имеются данные, что толщина пСНВС является более надежным предиктором прогрессирования неврологического дефицита в течение одного года [16, 37].

ОКТ сетчатки и магнитно-резонансная морфометрия ГМ. Связь прогрессирования РС и дегенерации внутренней сетчатки неоспорима. Это доказывают многочисленные исследования [38–42]. Статистически значимая разница толщины СНВС у пациентов с РРС и прогрессирующим РС (ППРС) выявлена во всех квадрантах сетчатки и была более очевидна при наличии в анамнезе НЗН [39]. Толщина СНВС, преимущественно в височных квадрантах, положительно коррелировала с объемными параметрами серого и белого вещества ГМ теменно-затылочных областей, зрительных бугров, стриатума, общего объема интракорткального поражения по данным МР-морфометрии [40–42]. По данным A. Pietroboni и соавт., истончение комплекса КГКВПС специфически коррелировало с атрофией ГМ в зонах парастриарной, перистриарной коры, угловой извилины. Толщина перипапиллярного слоя нервных клеток значительно коррелировала с объемом серого вещества зрительной ассоциативной коры, перистриарной коры и коры правого полушария мозжечка [41]. Статистически значимые корреляционные связи были также обнаружены между толщиной КГКВПС и паренхиматозной фракцией мозга, а также между КГКВПС и общим объемом поражения по МРТ ГМ в режиме FLAIR. Толщина пСНВС в меньшей степени коррелировала с паренхиматозной фракцией мозга [42].

ОКТ сетчатки и молекулярные биомаркеры. Известно, что уровни ФЛЦН в ликворе и сыворотке крови повышаются во время обострений РС и положительно коррелируют с показателем EDSS и радиологической активностью [43]. G. Bsteh и соавт. обнаружили связь между повышенными уровнями ФЛЦН сыворотки крови и годовой дегенерацией СНВС в группе из 80 пациентов с РРС без ретробульбарного неврита в анамнезе [44]. У пациентов с РРС без

НЗН повышенный уровень ФЛЦН в крови был связан с истончением как пСНВС, так и КГКВПС. Исходно ФЛЦН в группе РРС без НЗН обнаружена аналогичная корреляционная связь с толщиной КГКВПС, но показатели ФЛЦН не были связаны с показателями ОКТ у больных РС с НЗН в анамнезе [45]. Повышенный уровень ФЛЦН в крови был связан с высокой скоростью нейродегенерации сетчатки при РРС, но в меньшей степени отражал атрофию сетчатки при РРС. T. Williams и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с ВПРС были значительно более высокие уровни ФЛЦН в ликворе и меньшая толщина пСНВС по сравнению с пациентами с РРС и здоровыми добровольцами [46]. Уровень сывороточного ГФКБ прямо коррелировал с объемом поражения белого вещества и обратно — с общим объемом серого и белого вещества ГМ и толщиной пСНВС у больных ВПРС и ППРС по сравнению с РРС [47].

В последние годы изучаются роль хитиназы-3-подобного-1 белка, микроРНК, кинуруенинов, тау-протеина и других лабораторных маркеров в доклинической диагностике прогрессирования РС и их взаимосвязи с пСНВС и макулярной областью сетчатки [46–49].

ОКТ-ангиография сетчатки. ОКТ-А позволяет визуализировать микроциркуляторное русло сетчатки и хориоидеи. Программное обеспечение томографа разделяет макулярную область сетчатки на поверхностное и глубокое сосудистые сплетения, а также позволяет визуализировать радиальное капиллярное сплетение сетчатки (РКСС). Поверхностное сосудистое сплетение сетчатки (ПССС) расположено в СНВС и СГК. Глубокое макулярное сосудистое сплетение сетчатки (ГССС) соответствует ВЯС [50]. По сравнению с рутинным ОКТ, это более чувствительный метод на ранних стадиях заболевания, но также выявляет прогрессирование повреждения и на поздних стадиях [51].

По данным многих исследований, при РС происходит преимущественное снижение плотности ПССС, тогда как ГССС остается интактным [13, 51, 52]. Уменьшение плотности ПССС, вероятно, происходит в результате нейродегенерации и гибели ганглиозных клеток преимущественно перипапиллярной и макулярной областей сетчатки, вследствие чего снижается и кровоснабжение данных зон ПССС. Подтверждается данная гипотеза сильной корреляцией между плотностью ПССС и толщиной КГКВПС [52].

При сравнении результатов ОКТ-А пациентов с РС (с НЗН в анамнезе и без него) и здоровых людей было обнаружено снижение средней плотности ПССС, более выраженное у пациентов, ранее перенесших НЗН, а также уменьшение ПССС было связано с меньшими значениями толщины пСНВС и КГКВПС [53]. В нескольких исследованиях встречалась положительная корреляционная связь между плотностью ГССС и толщиной КГКВПС у пациентов с РС [53, 54]. По данным R. Farci и соавт., статистически значимое изменение плотности капиллярного кровотока в ПССС было обнаружено во

всех квадрантах сетчатки, в то время как изменение микроциркуляции в ГССС выявлено только в зоне фовеолы [55]. D. Huang и соавт. выявили, что четверть пациентов с РС без НЗН в анамнезе, несмотря на нормальную остроту зрения, имели аномально низкий индекс кровотока в области диска зрительного нерва [56]. Исследования также открыли ОКТ-А в качестве потенциального инструмента для мониторинга прогрессирования заболевания. Последние данные свидетельствуют о том, что у больных КИС могут наблюдаться выраженные сосудистые изменения в ПССС, ГССС и РКСС при нормальной толщине СНВС, КГКВПС и отсутствии нейровизуализационных признаков РС [57].

ОКТ сетчатки в дифференциальной диагностике РС. Истончение СНВС и КГКВПС и уменьшение плотности ПСС не является специфичным для РС. Однако ОКТ сетчатки порой помогает дифференцировать РС от других воспалительных заболеваний ЦНС. Например, при заболеваниях спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ) происходит более грубая и диффузная дегенерация КГКВПС и СНВС, тогда как при РС больше страдают височные квадранты [58]. Лучшим ОКТ-А-дискриминантом между ЗСНОМ и РС является паттерн снижения плотности сосудистых сплетений и фовеальной аваскулярной зоны, более выраженный при ЗСНОМ [59]. Так, НЗН был ассоциирован с более грубым снижением плотности сосудов, преимущественно в верхнем и нижнем назальных квадрантах у пациентов с ЗСНОМ в сравнении с пациентами с РС. Такая картина поражения может быть связана с расположением крупных сосудов сетчатки у верхнего и нижнего края диска зрительного нерва [60].

При синдроме Сусака (ретинокохлеоцеребральная васкулопатия) страдают исключительно внутренние слои сетчатки, в то время как наружная сетчатка и фоторецепторы остаются интактными [61].

Отек диска зрительного нерва можно наблюдать при идиопатической внутричерепной гипертензии, но, в отличие от РС, поражение обычно двустороннее и симметричное [62].

Изменение показателей ОКТ при применении ПИТРС. В последнее время появляется все больше информации о возможности применения ОКТ сетчатки в качестве мониторинга дифференциальных эффектов терапии ПИТРС [63]. У пациентов с РРС с эквивалентными показателями возраста, продолжительности заболевания и терапии ПИТРС, тяжести неврологического дефицита и НЗН в анамнезе, получавших натализумаб, глатирамера ацетат и интерферон β -1a (ИФН- β -1a), исследовали толщину сетчатки. Было продемонстрировано большее истончение КГКВПС в течение одного года наблюдения в группе глатирамера ацетата по сравнению с ИФН- β -1a и натализумабом [64]. В подобном исследовании, включающем пациентов с РС, получавших ИФН- β -1a, глатирамера ацетат, натализумаб и финголимод, дегенерация КГКВПС была выражена всего в группе ИФН- β -1a. При ВПРС, в отличие от РРС, наблюдается прогрессирующее

истончение макулы вне зависимости от приема ПИТРС [65].

Заключение. Надежным ОКТ-паттерном прогрессирования РС являются уменьшение толщины СНВС и СГК, при этом изменения в КГКВПС обнаруживаются раньше, чем в СНВС. Однако толщина СНВС является хорошим индикатором прогноза тяжести заболевания — чем больше истончение мСНВС, тем выше вероятность прогрессирования инвалидизации в течение года. Таким образом, снижение толщины СНВС может рассматриваться как надежный биомаркер РС и потенциальный удобный диагностический инструмент для оценки прогрессирования заболевания. Тем не менее большое значение в интерпретации данных ОКТ имеет наличие перенесенного НЗН в анамнезе. Также ОКТ-паттерны имеют определенную ценность при прогнозировании трансформации РИС в РС. Многообещающим и более чувствительным методом ранней диагностики прогрессирования РС является ОКТ-А сетчатки. Уменьшение общей площади сосудистых сплетений и плотности перфузии порой встречаются задолго до клинического и/или радиологического дебюта РС. Это подтверждает гипотезу о том, что нейродегенерация присутствует уже на ранних, бессимптомных стадиях РС и представляет собой независимый от аутоиммунного воспаления патогенетический механизм. Помимо верификации прогрессирования РС, чувствительность ОКТ сетчатки к модифицирующим эффектам ПИТРС делает ее перспективной в качестве метода мониторинга терапии, а комбинация параметров спектральной ОКТ и ОКТ-А потенциально позволяет дифференцировать РС и некоторые другие воспалительные заболевания ЦНС.

ОКТ-маркеры соответствовали клиническим, радиологическим и лабораторным биомаркерам прогрессирования РС, однако с целью дальнейшей валидации маркеров необходимы долгосрочные исследования с включением более крупных групп пациентов с РС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данное исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда «Разработка инновационной диагностически-прогностической модели прогрессирования нейродегенеративного процесса и оценки резервов нейропластичности при рассеянном склерозе с целью раннего применения персонализированного терапевтического подхода», соглашение № 23-25-00419 от 12.01.2023 г., <https://rscf.ru/project/23-25-00419/>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kister I, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Bacon TE, Herbert J. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology*. 2013;80:1018–1024.
2. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362. doi: 10.1002/brb3.362
3. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1–10. doi: 10.22074/cellj.2016.4867

4. Jank L, Bhargava P. Relationship Between Multiple Sclerosis, Gut Dysbiosis, and Inflammation: Considerations for Treatment. *Neurol Clin*. 2024;42(1):55–76. doi: 10.1016/j.ncl.2023.07.005
5. Healy LM, Stratton JA, Kuhlmann T, Antel J. The role of glial cells in multiple sclerosis disease progression. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(4):237–248. doi: 10.1038/s41582-022-00624-x
6. Vališ M, Achiron A, Hartung HP, Mareš J, Tichá V, Štourač P, et al. The Benefits and Risks of Switching from Fingolimod to Siponimod for the Treatment of Relapsing-Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs R D*. 2023;23(4):331–338. doi: 10.1007/s40268-023-00434-6
7. Absinta M, Lassmann H, Trapp BD. Mechanisms underlying progression in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(3):277–285. doi: 10.1097/WCO.0000000000000818
8. Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen JA, Correale J, Graves J et al.; International Advisory Committee on Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023;22(1):78–88. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00289-7
9. Труфанов А.Г., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Тёмный А.В., Юрин А.А., Попляк М.О. и др. Значение дегенерации ядер таламуса при ремиттирующем и вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе: результаты нейропсихологического и морфометрического исследования. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020;14(3):21–30. [Trufanov A.G., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Tyomnyy A.V., Yurin A.A., Poplyak M.O. et al. The significance of degeneration of thalamic nuclei in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: results of neuropsychological and morphometric studies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology = Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2020;14(3):21–30 (In Russ.)]. doi: 10.25692/ACEN.2020.3.3
10. Попляк М.О., Труфанов А.Г., Темный А.В., Мальцев Д.С., Чакчир О.Б., Михеев А.В. и др. Изменения структур сетчатки как маркеры прогрессирования рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):55–61. [Poplyak MO, Trufanov AG, Temnyy AV, Maltsev DS, Chakchir OB, Mikheev AV et al. Changes in retinal structures as markers of multiple sclerosis progression. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics = Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(6):55–61 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-55-61>
11. Аникина М.А., Матненко Т.Ю., Лебедев О.И. Оптическая когерентная томография-ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике. *Практическая медицина*. 2018;3:7–10. [Anikina M.A., Matnenko T.Yu., Lebedev O.I. Optical coherence tomography-angiography: a promising method in ophthalmological diagnostics. *Practical Medicine = Prakticheskaya medicina*. 2018;3:7–10. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-angiografiya-perspektivnyy-metod-v-oftalmologicheskoy-diagnostike>
12. Lumbroso B., Huang D., Souied E., Rispoli M. Practical Handbook of OCT Angiography. JP Medical Ltd, 16.05. 2016:116.
13. Chalkias IN, Bakirtzis C, Pirounides D, Boziki MK, Grigoriadis N. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography with Angiography in Multiple Sclerosis. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(8):1386. doi: 10.3390/healthcare10081386
14. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):884–888. doi: 10.1038/s41433-017-0010-2
15. Testa V, De Santis N, Scotto R, Pastorino CE, Cellerino M, Olivari S, Morlacchi AJ. Neuroaxonal Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis: An Optical Coherence Tomography and in Vivo Corneal Confocal Microscopy Study. *Cornea*. 2020;39(10):1221–1226. doi: 10.1097/ICO.0000000000002396
16. Viladés E, Cordon B, Pérez-Velilla J, Orduna E, Satue M, Polo V et al. Evaluation of multiple sclerosis severity using a new OCT tool. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288581. doi: 10.1371/journal.pone.0288581
17. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM et al.; ERN-EYE IMSVISUAL. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):797–812. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30278-8
18. Kayhan B, Sevinçli Ş, Demir N, Demir S, Sönmez M. Regional Analysis of Inner Retinal Layer Changes in Multiple Sclerosis with and without Optic Neuritis. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53(3):169–174. doi: 10.4274/tjo.galenos.2023.81486
19. Knier B, Leppenietter G, Wetzlmair C, Aly L, Hoshi MM, Pernepeintner V et al. Association of Retinal Architecture, Intrathecal Immunity, and Clinical Course in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74(7):847–856. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0377
20. Knier B., Schmidt P, Aly L. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. *Brain*. 2016;139(11): 2855–2863, <https://doi.org/10.1093/brain/aww219>
21. Cordano C, Yiu HH, Oertel FC; University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Gelfand JM, Hauser SL, Cree BAC, Green AJ. Retinal INL Thickness in Multiple Sclerosis: A Mere Marker of Neurodegeneration? *Ann Neurol*. 2021;89(1):192–193. doi: 10.1002/ana.25933
22. Cellerino M, Cordano C, Boffa G, Bommarito G. Relationship between retinal inner nuclear layer, age, and disease activity in progressive MS. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(5):e596. doi: 10.1212/NXI.0000000000000596 PMID: 31454778; PMCID: PMC6705649
23. Vural A., Okar S., Kurne A., Sayat-Gürel G., Acar N.P., Karabulut E., Karabudak R. Retinal degeneration is associated with brain volume reduction and prognosis in radiologically isolated syndrome. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(1):38–47. doi: 10.1177/1352458518817987
24. Aly L, Havla J, Lepenietter G, Andlauer TFM, Sie C, Strauß EM et al. Inner retinal layer thinning in radiologically isolated syndrome predicts conversion to multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2217–2224. doi: 10.1111/ene.14416
25. Кабаева А.Р., Бойко А.Н., Кулакова О.Г., Фаворова О.О. Радиологически изолированный синдром: прогноз и предикторы трансформации в рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(7 вып. 2):7–12. [Kabaeva AR, Boyko AN, Kulakova OG, Favorova OO. Radiologically isolated syndrome: prognosis and predictors of conversion to multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(7 vyp 2):7–12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200727>
26. Granberg T., Martola J., Kristoffersen-Wiberg M., Aspelin P., Fredrikson S. Radiologically isolated syndrome — incidental magnetic resonance imaging findings suggestive of multiple sclerosis, a systematic review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;19(3):271–280. doi: 10.1177/1352458512451943
27. Suthiphosuwat S, Sati P, Guenette M, Montalban X, Reich DS, Bharatha A, Oh J. The Central Vein Sign in Radiologically Isolated Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):776–783. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A604>
28. Filippatou A, Shoemaker T, Esch M, Qutab M, Gonzalez-Caldito N, Prince JL et al. Spinal cord and infratentorial lesions in radiologically isolated syndrome are associated with decreased retinal ganglion cell/inner plexiform layer thickness. *Mult Scler*. 2019;25(14):1878–1887. doi: 10.1177/1352458518815597
29. Torbus M, Niewiadomska E, Dobrakowski P, Papuč E, Rybus-Kalinowska B, Szlacheta P et al. The Usefulness of Optical Coherence Tomography in Disease Progression Monitoring in Younger Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Single-Centre Study. *J Clin Med*. 2022;12(1):93. doi: 10.3390/jcm12010093
30. El Ayoubi NK, Bou Reslan SW, Baalbaki MM, Darwish H, Khoury SJ. Effect of fingolimod vs interferon treatment on OCT measurements and cognitive function in RRMS. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103041. doi: 10.1016/j.msard.2021.103041

31. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F et al. Retinal nerve fiber layer thickness associates with cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101414. doi: 10.1016/j.msard.2019.101414
32. Jakimovski D, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Ozel O, Fuchs TA, Lincoff N et al. Visual deficits and cognitive assessment of multiple sclerosis: confounder, correlate, or both? *J Neurol*. 2021;268(7):2578–2588. doi: 10.1007/s00415-021-10437-5
33. Testa V, De Santis N, Scotto R, Pastorino CE, Cellerino M, Olivari S, Morlacchi AJ, Neuroaxonal Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis: An Optical Coherence Tomography and in Vivo Corneal Confocal Microscopy Study. *Cornea*. 2020;39(10):1221–1226. doi:10.1097/ICO.0000000000002396
34. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T et al.; IMSVISUAL consortium. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):574–84. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5
35. Vidal-Jordana A, Pareto D, Cabello S, Alberich M, Rio J, Tintore M et al. Optical coherence tomography measures correlate with brain and spinal cord atrophy and multiple sclerosis disease-related disability. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2225–2232. doi: 10.1111/ene.14421
36. Cerdá-Fuertes N, Stoessel M, Mickeliunas G, Pless S, Cagol A, Barakovic M et al. Optical coherence tomography versus other biomarkers: Associations with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2023;29(13):1540–1550. doi: 10.1177/13524585231198760
37. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F et al. The Temporal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is the Most Important Optical Coherence Tomography Estimate in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2017;8:675. doi: 10.3389/fneur.2017.00675
38. Dreyer-Alster S., Aviva G., Achiron A. Optical Coherence Tomography Is Associated with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2022; 42(1):e14–e21. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001326
39. Jankowska-Lech I, Wasyluk J, Palasik W, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;27:260–268. doi: 10.1016/j.msard.2018.11.003
40. Андрусякова Е.П., Иойлева Е.Э., Калинченко С.Ю., Сафоненко А.Ю., Кривошеева М.С. Оптическая когерентная томография — ангиография при атрофии зрительного нерва на фоне рассеянного склероза. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;2:559–563. [Andrusyakova E.P., Iojleva E.E., Kalinchenko S.YU., Safonenko A.YU., Krivosheeva M.S. Optical coherence tomography — angiography in optic nerve atrophy due to multiple sclerosis. *Saratov Medical Scientific Journal = Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2020;2:559–563. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-angiografiya-pri-atrofii-zritel'nogo-nerva-na-fone-rasseyanogo-skleroza>
41. Pietroboni AM, Dell'Arti L, Caprioli M, Scarioni M, Carandini T, Arighi A et al. The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2019;25(1):31–38. doi: 10.1177/1352458517740214
42. Petracca M., Cordano C., Cellerino M., Button J., Krieger S., Vancea R. et al. Retinal degeneration in primary-progressive multiple sclerosis: A role for cortical lesions? *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(1):43–50. doi:10.1177/1352458516637679
43. Kuhle J., Kropshofer H., Haering D.A., Kundu U., Meinert R., Barro C. et al. Blood Neurofilament Light Chain as a Biomarker of MS Disease Activity and Treatment Response. *Neurology*. 2019;92:e1007–e1015. doi: 10.1212/WNL.0000000000007032
44. Bsteh G., Berek K., Hegen H., Teuchner B., Buchmann A., Voortman M. M., Berger T. Serum neurofilament levels correlate with retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(13):1682–1690. doi:10.1177/1352458519882279
45. Tavazzi E, Jakimovski D, Kuhle J, Hagemeyer J, Ozel O, Ramanathan M et al. Serum neurofilament light chain and optical coherence tomography measures in MS: A longitudinal study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e737. doi: 10.1212/NXI.0000000000000737
46. Williams T, Zetterberg H, Chataway J. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2021;268(9):3212–3222. doi: 10.1007/s00415-020-09917-x
47. Ayrygnac X, Le Bars E, Duflos C, Hirtz C, Maleska Maceski A, Carra-Dallière C et al. Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Sci Rep*. 2020;10(1):10923. doi: 10.1038/s41598-020-67934-2
48. Maier S, Barcutean L, Andone S, Manu D, Sarman E, Bajko Z, Balasa R. Recent Progress in the Identification of Early Transition Biomarkers from Relapsing-Remitting to Progressive Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4375. doi: 10.3390/ijms24054375
49. Uzunköprü C, Yüceyar N, Yilmaz SG, Afrashi F, Ekmekçi Ö, Taşkiran D. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Correlates with Serum and Cerebrospinal Fluid Neurofilament Levels and is Associated with Current Disability in Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatr Ars*. 2021;58(1):34–40. doi: 10.29399/npa.27355
50. Андрусякова Е.П., Иойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю., Хабазова М.Р., Серегина Т.В. Оптическая когерентная томография — ангиография при рассеянном склерозе. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;4(88):92–95. [Andrusyakova E.P., Iojleva E.E., Safonenko A.Yu., Khabazova M.R., Seregina T.V. Optical coherence tomography — angiography in patients with multiple sclerosis. *Bashkortostan Medical Journal = Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2020;15(4):92–95. (In Russ.)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-angiografiya-pri-rasseyanom-skleroze>
51. Murphy OC, Kwakyi O, Iftikhar M, Zafar S, Lambe J, Pellegrini N et al. Alterations in the retinal vasculature occur in multiple sclerosis and exhibit novel correlations with disability and visual function measures. *Mult Scler*. 2020;26:815–828. doi: 10.1177/1352458519845116
52. Lanzillo R., Cennamo G., Criscuolo C., Carotenuto A., Velotti N., Sparnelli F., Brescia Morra V. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1706–1714. doi: 10.1177/1352458517729463
53. Khader SA, Nawar AE, Ghali AA, Ghoneim AM. Evaluation of optical coherence tomography angiography findings in patients with multiple sclerosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(6):1457–1463. doi: 10.4103/ijo.IJO 2964_20
54. Yilmaz H, Ersoy A, Icel E. Assessments of vessel density and foveal avascular zone metrics in multiple sclerosis: an optical coherence tomography angiography study. *Eye (Lond)*. 2020;34(4):771–778. doi: 10.1038/s41433-019-0746-y
55. Farci R, Carta A, Cocco E, Frau J, Fossarello M, Diaz G. Optical coherence tomography angiography in multiple sclerosis: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236090. doi: 10.1371
56. Wang X., Jia Y., Spain R., Potsaid B., Liu J.J., Baumann B. 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
57. Montorio D., Lanzillo R., Carotenuto A., Petracca M., Moccia M., Criscuolo C. et al. Retinal and Choriocapillary Vascular Changes in Early Stages of Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *J. Clin. Med*. 2021;10:5756. doi: 10.3390/jcm10245756
58. Rogaczewska M, Michalak S, Stopa M. Optical Coherence Tomography Angiography of Peripapillary Vessel Density in Mul-

- Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Comparative Study. *J Clin Med.* 2021;10(4):609. doi: 10.3390/jcm10040609
59. Lin T.-Y., Chien C., Lu A., Paul F., Zimmermann H.G. Retinal optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody associated disorders: An updated review. *Expert Rev. Neurother.* 2021;21:1101–1123. doi: 10.1080/14737175.2021.1982697
60. Kleerekooper I, Houston S, Dubis AM, Trip SA, Petzold A. Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2020;11:604049. doi: 10.3389/fneur.2020.604049
61. Spiess K, Martínez JRG. OCT Angiography: Assessment of Retinal Ischemia in Susac's Syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(6):505–508. doi: 10.3928/23258160-20170601-10
62. Guerrieri S, Comi G, Leocani L. Optical Coherence Tomography and Visual Evoked Potentials as Prognostic and Monitoring Tools in Progressive Multiple Sclerosis. *Front Neurosci.* 2021;15:692599. doi: 10.3389/fnins.2021.692599
63. Lambe J, Murphy OC, Saidha S. Can Optical Coherence Tomography Be Used to Guide Treatment Decisions in Adult or Pediatric Multiple Sclerosis? *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(4):9. doi: 10.1007/s11940-018-0493-6
64. Button J, Al-Louzi O, Lang A, Bhargava P, Newsome SD, Frohman T et al. Disease-modifying therapies modulate retinal atrophy in multiple sclerosis: A retrospective study. *Neurology.* 2017;88(6):525–532. doi: 10.1212/WNL.0000000000003582
65. You Y, Barnett MH, Yiannikas C, Parratt JDE, Matthews JG, Graham SL, Klistorner A. Interferon- β Is Less Effective Than Other Drugs in Controlling the Rate of Retinal Ganglion Cell Loss in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(3):e971. doi: 10.1212/NXI.0000000000000971

Поступила 27.01.2024
Принята к печати 18.03.2024