

УДК 617.735-073:616.8-007

Структурные изменения сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера

Р. Н. Гулиева, младший научный сотрудник

Национальный Центр
Офтальмологии им. академика
Зарифы Алиевой;
Баку (Азербайджан)

Введение. В настоящее время у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) уделяется особое внимание патологии сетчатки.

Цель. Определить структурные изменения сетчатки у пациентов с БА умеренной и легкой степени выраженности на основании данных оптической когерентной томографии.

Материал и методы. Исследовано 88 глаз 45 пациентов с БА умеренной и легкой степени, средний возраст $66,2 \pm 3,44$ лет. Наряду с традиционными методами обследования, выполнена оптическая когерентная томография. Использованы протоколы Macular Cube 512x128 Combo, RNFL, GCC. Изучены толщина слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток и внутреннего пlexiformного слоя.

Результаты. Пациенты имели низкие оценки по шкале MMSE (на 53,2%, $p < 0,01$). Средняя толщина нервных волокон сетчатки у пациентов с БА по отношению к группе контроля на 37,0% была ниже ($p < 0,05$), в височном, верхнем и нижнем квадранте – на 31,4, 21,8 и 33,1% ($p < 0,05$) соответственно, в носовом квадранте – на 14,2%. Отмечено статистически незначимое снижение толщины комплекса ганглиозных клеток. Показатель фокальной и глобальной потери объема комплекса ганглиозных клеток увеличен соответственно в 1,7 ($p < 0,05$) и в 2,8 раза ($p < 0,01$). Объем и средняя толщина сетчатки снижена соответственно на 17,8 и 3,5%.

Заключение. Полученные результаты подтверждают сообщения об изменениях в спектре сетчатки при БА умеренной и легкой степени, выраженные снижением толщины комплекса ганглиозных клеток и потерей их объема.

Ключевые слова:

сетчатка глаза, болезнь Альцгеймера, слой нервных волокон сетчатки, толщина, комплекс ганглиозных клеток

Актуальность. Болезнь Альцгеймера (БА) – одно из распространенных нейродегенеративных заболеваний, поражающее более 10% людей в возрасте 65 лет и старше. Это пятая по значимости причина смерти среди людей старше 65 лет [1, 2]. По данным Всемирного отчета о болезни Альцгеймера за 2016 год, во всем мире от деменции страдают 47 миллионов человек, и это число может возрасти до более чем 131 миллиона к 2050 году по мере старения населения. На долю БА приходится от 60 до 70% всех деменций, в зависимости от географии [3,4,5]. Ожидаемая продолжительность жизни резко возросла за последнее столетие по всему миру, и, следовательно, обнаружено увеличение распространенности хронических заболеваний среди пожилых людей [5].

Диагностика заболевания представляет определенные сложности. Из-за медленного прогрессирования нейродегенеративные процессы могут начаться за много лет до полномасштабного клинического проявления БА. Пациенты с БА могут страдать различными нарушениями зрения, которые исторически связывают с повреждениями и/или дегенеративными процессами в первичных и ассоциативных зрительных корковых областях [6]. Однако в течение последних нескольких

десятилетий отмечается, что одни только нарушения функции коры не могут полностью объяснить характер наблюдаемых дефектов [7]. В частности, многочисленные формы доказательств указывают на вовлечение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов в зрительную дисфункцию при БА. Гистопатологические поражения, связанные с БА (потеря нейронов, бета-амилоидные бляшки, нейрофибрillaryные клубки и грануловакуолярная дегенерация), были обнаружены не только в структурах головного мозга, которые исторически считались вовлеченными в БА, но и в сетчатке [8, 9]. Офтальмологические изменения при БА включают различные структуры в переднем и заднем полюсах. В заднем полюсе толщина сетчатки коррелирует с атрофией коры и сосудистой оболочкой, у пациентов с БА истончается нервный слой сетчатки [2]. Исследования на пациентах и моделях животных показывают, что активированная микроглия и провоспалительные молекулы способствуют развитию патологии [10].

В настоящее время обсуждаются нарушения зрения при БА с уделением особого внимания глазным

© Гулиева Р. Н., 2019

функционально-визуально-структурным биомаркерам, патологии сетчатки и потенциальным новым диагностическим инструментам.

Цель исследования заключалась в определении структурных изменений сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера умеренной и легкой степени выраженности на основании данных оптической когерентной томографии.

Материал и методы

В исследование включено 45 пациентов (88 глаз) с БА, имеющих когнитивные расстройства умеренной и легкой степени (оценка по шкале MMSE от 13 до 24) в возрасте от 58 до 74 лет.

Mini-Mental State Examination. Критерии включения в исследование: пациенты с нормотензивными глазами и способностью понимать цель исследования. Критерии исключения: рефракция > 5 диоптрий (D) или/и осевая длина > 25 мм в исследуемом глазу; тяжелая деменция, другие виды деменции, такие как цереброваскулярные заболевания, метаболические и психические расстройства; тяжелая офтальмологическая патология (глаукома,uveitis, заболевания сетчатки), диабет, перенесенный инсульт.

В контрольную группу вошли 60 пациентов (115 глаз) без БА и тяжелых заболеваний глаз, в возрасте от 57 до 68 лет.

У пациентов получено информированное согласие, и все процедуры были выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации [11].

Всем пациентам проведены традиционные методы обследования: остроту зрения каждого глаза измеряли с использованием таблицы Снеллена, внутриглазное давление измеряли по Гольдману. Когнитивное состояние каждого участника было оценено по шкале MMSE [12]. Всем пациентам выполнена оптическая когерентная томография на аппарате «Cirrus HD-OCT» (фирма Carl Zeiss Meditec). Использовали установленный протокол Macular Cube 512 x 128 Combo. В процессе исследования проводились регистрация и анализ оптических томограмм в режиме картирования, использованы протоколы RNFL (retinal nerve fiber layer – слой нервных волокон сетчатки) и комплекса ганглиозных клеток (ganglion cell complex – GCC), с помощью которых изучены толщина слоя нервных волокон сетчатки, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя.

Измерение толщины сетчатки с площадью 6×6 мм² центрировали на фовеа с использованием протокола сканирования макулярного куба 512x128. Встроенное программное обеспечение использовалось для составления карт толщины сетчатки, которые затем усреднялись по девяти под полям сетчатки в круге диаметром 6 мм, центрированном в истинном месте фовеа, как определено в исследовании ранней терапии диабетической ретинопатии (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – ETDRS). Области ETDRS включали центральный диск диа-

метром 1 мм и внутренние и внешние кольца диаметром 3 и 6 мм соответственно. Толщина центрального подполевого фовеального поля (то есть, центральная толщина макулы) была ограничена самой внутренней окружностью диаметром 1 мм. Общая средняя толщина макулы и общий объем макулярного куба по всей области сетчатки также были получены из выходных данных вычислительного программного обеспечения на основе пропорционального вклада региональных толщин макулы.

Алгоритм анализа ганглиозных клеток обрабатывает данные трехмерного сканирования объема, используя макулярный протокол сбора 512x128. Алгоритм идентифицирует внешнюю границу RNFL и внешнюю границу внутреннего плексиформного слоя (IPL – inner plexiform layer). Разница между сегментами RNFL и внешней границей IPL дает суммарную толщину слоя ганглиозных клеток сетчатки (RGC – retinal ganglion cells) и IPL. Он обеспечивает измерение толщины слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (GCIPPL – ganglion cell-inner plexiform layer) в области эллиптического кольца 14,13 мм² с центром в фовеа. Были исследованы средняя, минимальная и 6 отдельных секторов (верхняя, супероназальная, инфероназальная, нижняя, инферотемпоральная и суперотемпоральная) толщины GCIPPL. Минимальное измерение GCIPPL определяли путем выборки 360 измерительных спиц, простирающихся от центра ямки до края эллипса с интервалами в 1 градус, и выбора спицы с наименьшим средним значением [13].

Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программе Microsoft Excel 2016. Статистический анализ и оценка получаемых результатов проводились с помощью программы Statistica 8.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение (average), SD – стандартное отклонение среднего (Standard Deviation). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

В отношении возраста, пола, среднего внутриглазного давления и остроты зрения существенных различий между группами не наблюдалось (табл.1).

Как следует из табл.1, пациенты с БА имели статистически значимо низкие оценки по шкале MMSE (на 53,2%, $p < 0,01$).

Результаты анализа толщины сетчатки и показатели комплекса ганглиозных клеток представлены в табл.2.

Из представленных данных в табл. 2 следует, что величина средней толщины нервных волокон сетчатки RNFL в сравнении с группой контроля была статистически значимой. В височном, верхнем и нижнем квадрантах истончение нервных волокон сетчатки у пациентов с БА в сравнении с группой контроля также носило статистически значимый характер. Средняя толщина нервных волокон сетчатки у пациентов с БА по отношению к группе контроля была ниже на 37,0%, в височном, верхнем и нижнем квадрантах разница со-

Таблица 1. Демографические и офтальмологические характеристики пациентов

Показатель	Группа пациентов с БА (n=45)	Группа контроля (n=60)
Количество глаз, n	88	115
Средний возраст, лет	66,2±3,44	59,6±2,03
Пол: мужчины/женщины	10/35	17/43
Острота зрения	0,87±0,13	0,97±0,18
Внутриглазное давление, мм рт.ст.	14,82±1,88	16,0±1,74
Шкала MMSE, баллы	18,35±5,49*	28,11±2,51

Примечание: * – статистически значимое различие $p<0,01$

ставила 31,4, 21,8 и 33,1% соответственно. Толщина в носовом квадранте при БА была снижена на 14,2%.

Согласно результатам анализа толщины GCC, выявлено уменьшение средней толщины (GCC average) в сравнении с контрольным показателем на 4,1%, минимальной – на 8,0%, толщины в верхнем височном

(superotemporal) – на 5,0%, в верхнем (GCC superior) сегменте – на 8,4%, в верхнем (superonasal) и нижнем носовом сегментах (inferonasal) соответственно на 6,1 и 14,2%, в нижнем (GCC inferior) сегменте – на 12,8%, в нижнем височном сегменте (inferotemporal) – на 16,7%, однако статистически значимой разницы с показателями группы контроля не наблюдалось. Отмечено статистически значимое повышение индексов фокальной и глобальной потери объема GCC. Показатель фокальной потери объема GCC при БА по сравнению с контрольным показателем увеличен в 1,7 раза ($p<0,05$), глобальной потери объема GCC – в 2,8 раза ($p<0,01$). Показатель центральной толщины макулы у пациентов с БА по сравнению с группой контроля был снижен на 14,0%. Объем и средняя толщина макулярного куба снижены соответственно на 17,8 и 3,5%.

Таким образом, пациенты с БА имели ретинальные структурные изменения.

Обсуждение

Нами представлены результаты исследования сетчатки у пациентов с БА умеренной и легкой степени выраженности. Используя оптическую когерентную томографию, мы наблюдали у пациентов БА значимое снижение ($p<0,05$) перипапиллярной толщины

Таблица 2. Средняя величина слоя нервных волокон сетчатки и показателей комплекса ганглиозных клеток по группам исследования

Показатели	Группа пациентов с БА (n=45)	Группа контроля (n=60)	Статистически значимое различие, p
Толщина нервных волокон сетчатки (RNFL)			
Средняя толщина, мкм	81,67±13,82	111,9±9,24	0,05
Височный, мкм	63,88±11,66	83,94±12,11	0,05
Верхний, мкм	112,48±24,11	137,04±20,17	0,05
Носовой, мкм	67,89±17,33	80,26±14,40	0,06
Нижний, мкм	94,27±18,15	125,43±16,55	0,05
Толщина комплекса ганглиозных клеток (GCIPL)			
Средняя (GCC average), мкм	79,14±7,05	82,36±6,18	0,06
Минимальная (minimum), мкм	73,04±8,12	78,88±7,62	0,08
В верхнем височном (superotemporal), мкм	88,62±3,16	93,07±5,11	0,07
В верхнем сегменте – GCC superior, мкм	88,73±5,96	96,15±6,87	0,06
В верхнем носовом сегменте (superonasal), мкм	79,77±5,18	84,65±5,82	0,08
В нижнем носовом сегменте (inferonasal), мкм	73,11±8,24	83,47±4,98	0,07
В нижнем сегменте – GCC inferior, мкм	87,18±6,52	98,34±7,11	0,06
В нижнем височном сегменте (inferotemporal), мкм	72,16±9,04	84,22±4,16	0,06
Центральная толщина макулы, мкм	256,31±7,32	292,17±5,91	0,07
Объем макулярного куба, мм^3	9,37±6,14	11,04±5,24	0,06
Средняя толщина макулярного куба (average), мкм	269,13±6,07	278,62±7,18	0,07
Фокальная потеря объема GCC, % (FVL)	1,18±1,21	0,68±0,17	0,05
Глобальная потеря объема GCC, % (GLV)	9,67±4,0	3,44±1,26	0,01

слоя нервных волокон (RNFL). Уменьшение толщины было значимым в височном ($p<0,05$), нижнем ($p<0,05$) и верхнем квадрантах ($p<0,05$), кроме носового квадранта. В отношении снижения толщины в височном, нижнем и верхнем квадрантах наши результаты согласуются с данными ряда исследователей [14, 15]. В отношении же толщины RNFL в носовом квадранте полученные нами данные сопоставимы с результатами F. Berisha et al. [16], которые изучали потерю толщины RNFL с помощью оптической когерентной томографии у пациентов с ранней и умеренной БА и не наблюдали каких-либо существенных различий в носовом квадранте. Однако наши результаты в отношении истончения RNFL в нижнем и височном квадрантах отличаются от данных этих авторов. По данным авторов, снижение показателей отмечалось лишь в верхнем квадранте и не регистрировалось в нижнем и височном квадрантах [16]. Значительное уменьшение толщины RNFL в верхнем и нижнем квадранте также наблюдали Lu Y. et al. [17]. Авторы использовали оптическую когерентную томографию у пациентов с ранней и умеренной БА и наблюдали значительное уменьшение толщины RNFL в верхнем и нижнем квадрантах по сравнению с контрольными показателями. Толщина RNFL в носовом квадранте, по данным авторов, также была уменьшенной, но в сравнении с контрольной величиной, статистически незначимо [17].

Раннее обнаружение БА имеет первостепенное значение. Доступность сетчатки для визуализации способствует её изучению в качестве модели развития нейродегенеративных заболеваний. Достижения в методах визуализации глаза, в частности, успешные исследования, проведенные с помощью оптической когерентной томографии, позволили визуализировать отдельные слои сетчатки и количественную оценку каждого слоя.

Настоящее исследование показало, что изменения макулы отражают нейродегенеративные изменения при БА. При анализе полученных результатов выявлено, что средняя и минимальная толщина слоя ганглиозных клеток и внутреннего пlexiformного слоя, а также показатели толщины этих слоев в верхне-височном, верхнем и нижнем носовом, нижнем и нижне-височном сегментах у пациентов с БА были снижены по сравнению с группой контроля, но различие не было статистически значимым. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований [18, 19, 20].

Заключение

Полученные результаты подтверждают сообщения об изменениях в структуре сетчатки при БА умеренной и легкой степени, которые выражаются уменьшением толщины комплекса ганглиозных клеток и потерей их объема. Для того чтобы выявить биомаркеры сетчатки при БА, нужны дальнейшие исследования.

Литература

1. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*. 2013;9(2):208–245.
2. Colligris P, Perez de Lara MJ, Colligris B, Pintor J. Ocular Manifestations of Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases: The Prospect of the Eye as a Tool for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *J Ophthalmol*. 2018;2018: 8538573.
3. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report. London. 2016:133 p.
4. WHO. Dementia: a Public Health Priority". World Health Organization. 2012
5. Trebbastoni A, D'Antonio F, Bruscolini A, Marcelli M, Ceeere M, Campanelli A. et al. Retinal nerve fibre layer thickness changes in Alzheimer's disease: results from a 12-month prospective case series. *Neuroscience Letters*. 2016; 629: 165–170.
6. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G. et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134750.
7. Armstrong RA. Alzheimer's Disease and the Eye. *Journal of Optometry*. 2009;2(3):101-158.
8. Wu Y, Wang X, Wang N, Han Y, Lu Y. Observation Study of the Retina with the Alzheimer's Disease or Amnestic Mild Cognitive Impairment Patients. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 7 (2):545.
9. Lim JK.H, Li Q-X, He Z, Vingrys AJ, Wong VHY, Currier N, Mullen J, Bui BV, Nguyen ChTO. The Eye As a Biomarker for Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci*. 2016; 10: 536–549.
10. Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D. et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:214-221.
11. The World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the General Assembly, Seoul, Korea, October 2008.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J. Psych. Res.* 1975; 12:189-198.
13. Mwanza JC, Durbin MK, Budenz DL, Sayyad FE, Chang RT, Neelakantan A. et al. Glaucoma diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform layer thickness: comparison with nerve fiber layer and optic nerve head. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1151–1158.
14. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1860–1867.
15. Iseri PK, Altinas T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol*. 2006;26:18–24.
16. Berisha F, Feke GT, Trempe CL, Mcmeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *In-vst. Ophthalmol. Vis Sci*. 2007;48(5):2285-2289.
17. Lu Y, Li Z, Zhang X, Ming B, Jia J, Wang R, Ma D. Retinal nerve fiber layer abnormalities in early Alzheimer's disease: Evidence in optical coherence tomography. *Neurosci Lett*. 2010;9;480 (1) :69-72.

18. Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(9):5953–5958.
19. Cheung CY, Ong YT, Hilal S, Ikram MK, Low S, Ong YL, et al. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(1):45–56.
20. Choi SH, Park SJ, Kim NR. Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Thickness Is Associated with Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimers Disease. *PLoS One.* 2016;11(9): e0162202.

Поступила 15.07.2019

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, которые могли бы повлиять на их мнение относительно предмета или материалов, описанных и обсуждаемых в данной рукописи.

Структурні зміни сітківки у пацієнтів з хворобою Альцгеймера

Гулієва Р. Н.

Національний Центр Офтальмології ім. академіка Заріфи Алієвої; Баку (Азербайджан)

Актуальність. В даний час у пацієнтів з хворобою Альцгеймера (ХА) особлива увага приділяється патології сітківки.

Мета. Визначити структурні зміни сітківки у хворих на ХА помірного і легкого ступенів вираженості на підставі даних оптичної когерентної томографії.

Матеріал і методи. Досліджено 88 очей 45 пацієнтів з ХА помірного і легкого ступенів, середній вік яких складав $66,2 \pm 3,44$ років. Поряд з традиційними методами обстеження, була виконана оптична когерентна томографія. Використано протоколи *Macular Cube 512x128 Combo, RNFL, GCC*. Вивчені товщина шару нервових волокон сітківки, шару гангліозних клітин і внутрішнього плексиформного шару.

Результати. Пацієнти мали низькі оцінки за шкалою MMSE (на 53,2%, $p < 0,01$). Середня товщина шару нервових волокон сітківки у хворих на ХА по відношенню до групи контролю була нижчою на 37,0% ($p < 0,05$), в скроневому, верхньому і нижньому квадрантах – на 31,4, 21,8 і 33,1% ($p < 0,05$) відповідно, в носовому квадранті – на 14,2%. Відзначено статистично незначуще зниження товщини комплексу гангліозних клітин. Показник фокальної і глобальної втрат обсягу комплексу гангліозних клітин збільшений відповідно в 1,7 ($p < 0,05$) і в 2,8 рази ($p < 0,01$). Обсяг і середня товщина макули знижена, відповідно, на 17,8 і 3,5%.

Висновок. Отримані результати підтверджують повідомлення про зміни в структурі сітківки при ХА помірного і легкого ступенів, виражені зменшенням товщини комплексу гангліозних клітин і втратою їх обсягу.

Ключові слова: сітківка ока, хвороба Альцгеймера, шар нервових волокон сітківки, товщина, комплекс гангліозних клітин, макулярний куб