

ОЦЕНКА МОДУЛЯЦИЙ КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ ГЛАЗА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

*Национальный центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, Г.Баку, Азербайджан**
Институт Физиологии имени А.И. Караева НАНА Азербайджана, г. Баку

Ключевые слова: *болезнь Альцгеймера, сетчатка, шкала MMSE, оптическая когерентная томография, комплекс ганглиозных клеток, толщина*

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 [3-5]. Ожидаемая продолжительность жизни резко возросла за последнее столетие по всему миру, и, следовательно, обнаружено увеличение наблюдаемой распространенности хронических заболеваний среди пожилых людей [5].

Из-за медленного прогрессирования заболевания нейродегенеративные процессы могут начаться за много лет до полномасштабного клинического проявления БА. Пациенты с БА могут поражаться 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 зрительный нерв как основу зрительной дисфункции при БА. Гистопатологические поражения, связанные с БА (потеря нейронов, бета-амилоидные бляшки, нейрофибрилярные 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 полюсе. В заднем полюсе толщина сетчатки коррелирует с атрофией коры и сосудистой оболочкой, у пациентов с БА истончается нервный слой сетчатки [2]. Клинические исследования пациентов и экспериментальные исследования на животных показывают, что активированная микроглия и провоспалительные молекулы способствуют развитию патологии и снижают активность сетчатки [10].

Таким образом, в настоящее время обсуждаются нарушения зрения при БА, уделяя особое внимание глазным функционально-визуально-структурным биомаркерам, патологии сетчатки и потенциальным новым диагностическим инструментам.

Цель – определить толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 45 пациентов (88 глаз) с БА, имеющие когнитивные расстройства легкой и умеренной степени тяжести, в возрасте от 58 до 74 лет.

Критериями включения были пациенты с нормотензивными глазами и способностью понимать цель исследования. Критериями исключения были: рефракции > 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, увеит, заболевания сетчатки), диабет, перенесенный инсульт.

В исследование приняли участие пациенты с установленным диагнозом БА, отобранных нами в Республиканской психиатрической больнице №1.

В качестве показателей контроля использованы данные 60 добровольцев без БА.

Получено информированное согласие пациентов, и исследования были выполнены в соответствии с пересмотренной формой 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 (Mini-Mental State Examination) [12]. Всем 45 пациентам и 60 добровольцам выполнена спектральная оптическая когерентная томография на томографе «Cirrus HD-OCT» (Carl Zeiss Meditec, США). Исследования выполняли по протоколу GCC (ganglion cell complex – комплекс ганглиозных клеток) и проведены в Caspian International Hospital (Баку).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена по 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), минимальных и максимальных значений. Между показателями шкалы MMSE и толщиной комплекса ганглиозных клеток рассчитывали корреляционную связь по критерию корреляции Пирсона. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

По демографическим и офтальмологическим признакам группы исследования существенно не различались (табл.1).

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 ($p < 0,05$)

Как следует из табл.1, острота зрения и внутриглазное давление у пациентов с БА в сравнении с группой контроля были снижены на 11,5% и 8,0% соответственно. Пациенты с БА имели статистически значимо низкие оценки по шкале MMSE (на 53,2%, $p < 0,01$). При этом большинство пациентов были с умеренной деменцией и у минимального числа обследованных отмечались умеренные когнитивные нарушения (рис.1).

Соответственно рис.1, у 2 (4,4%) пациентов с БА определялись умеренные когнитивные нарушения (25-27 баллов), у 15 (33,3%) – легкая деменция (20-24 балла), у 28 (62,6%) пациентов – умеренная деменция (10-19 баллов). В контрольной группе у 21 обследованных (35,0%) нарушений не выявлялось (29-30 баллов), у 24 (40,0%) были легкие когнитивные нарушения (28 баллов) и 15 (25,0%) имели умеренные когнитивные нарушения (25-27 баллов).

Согласно результатам анализа толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК), выявлено снижение 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 сегменте (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 отмечалось. Отмечено статистически значимое повышение индексов фокальной и глобальной потери объема КГК (рис.2а,в,с).

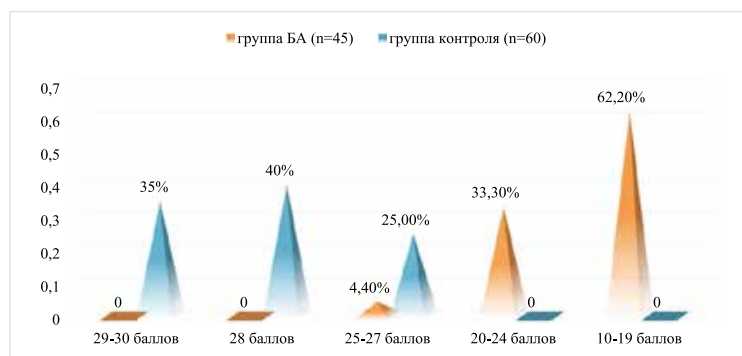


Рис.1. Результаты шкалы MMSE

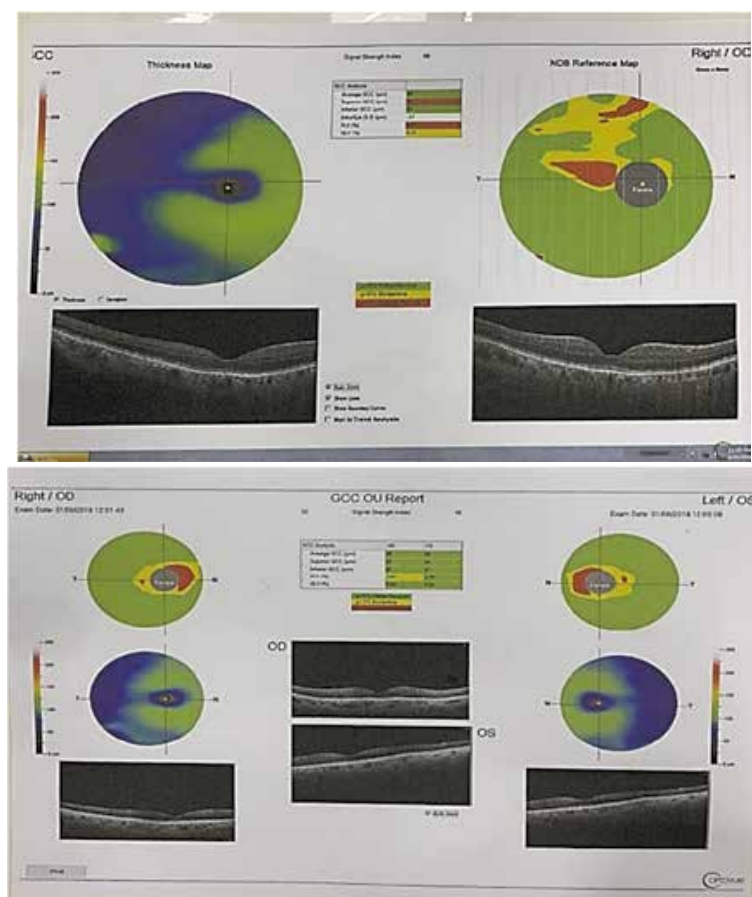


Рис.2. Оптическая когерентная томография

Показатель фокальной потери объема КГК при БА по сравнению с контрольным показателем увеличен в 1,7 ($p<0,05$), глобальной потери объема КГК – в 2,8 раза ($p<0,01$). (табл.2).

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
Средняя (GCC average), мкм	79,14±3,60	82,36±3,09	0,06
Минимальная (minimum), мкм	73,04±5,03	78,88±4,27	0,08
В верхнем височном сегменте (superotemporal), мкм	88,62±1,86	93,07±2,98	0,07
В верхнем сегменте КГК (GCC superior), мкм	88,73±2,92	96,15±3,70	0,06
В верхнем носовом сегменте (superonasal), мкм	79,77±2,63	84,65±5,02	0,08
В нижнем носовом сегменте (inferonasal), мкм	73,11±4,50	83,47±2,47	0,07
В нижнем сегменте КГК (GCC inferior), мкм	87,18±3,35	98,34±3,95	0,06
В нижнем височном сегменте (inferotemporal), мкм	72,16±4,51	84,22±2,15	0,06
Фокальная потеря объема КГК, % (FVL)	1,18±0,32	0,68±0,09	0,05
Глобальная потеря объема КГК, % (GLV)	9,67±2,18	3,44±0,64	0,01

Исследование показало, что снижение толщины КГК у пациентов с БА легкой и умеренной деменцией чаще встречалось в нижнем височном сегменте (84,4%), нижнем носовом (82,2%) и нижнем сегменте (71,1%). Реже снижение толщины этого комплекса выявлялось в верхнем носовом (22,2%) и верхнем височном (28,9%) сегментах сетчатки глаза (рис.3).

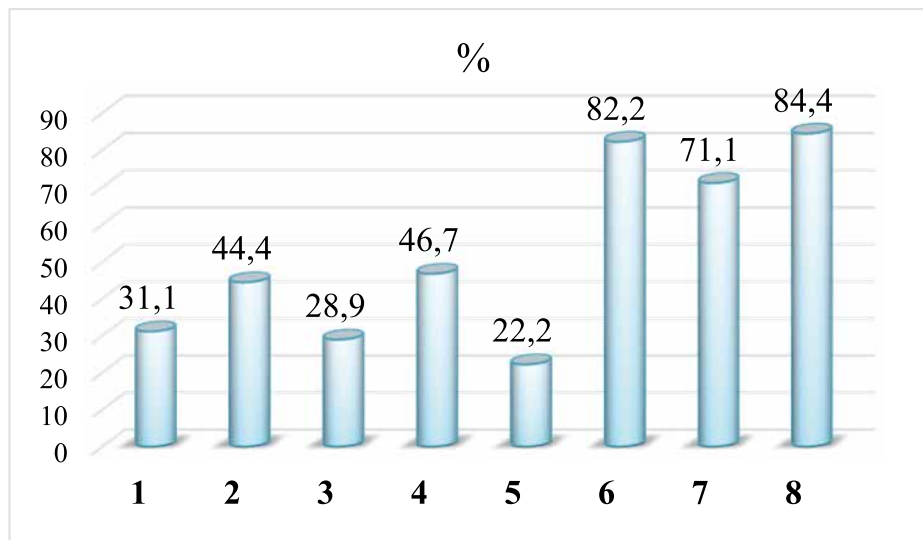


Рис.3. Частота встречаемости сниженной толщины комплекса ганглиозных клеток в сегментах сетчатки глаза

Примечание: 1. средняя толщина (average); 2. минимальная (minimum); 3. верхний височный (superotemporal) сегмент; 4. верхний сегмент (GCC superior); 5. верхний назальный (superonasal) сегмент; 6. нижний назальный (inferonasal) сегмент; 7. нижний сегмент (GCC inferior); 8. нижний височный сегмент (inferotemporal)

Согласно полученным результатам, показатели фокальной и глобальной потери объема ганглиозных клеток статистически значимо превышали контрольные показатели. В группе пациентов БА минимальное значение FLV составило 0,82%, максимальное – 4,18%, в группе контроля соответственно 0,51 и 0,85%. Результаты анализа показали, что в пределах контрольных величин показатель фокальной потери объема клеток (FVL) ганглиозного комплекса встречался у 8 (17,8%) пациентов. Величины GLV у пациентов с БА колебались в интервале 3,49 – 13,4% (контроль – 2,08 – 4,51%. При этом у 1 (2,22%) пациента показатель объема глобальных потерь КГК находился в пределах контрольных величин.

При исследовании корреляционной зависимости между уровнем шкалы MMSE и показателями толщины комплекса ганглиозных клеток заметных связей не выявлено (табл.3).

Таблица 3

Коэффициент корреляции (r) между шкалой MMSE и толщиной комплекса ганглиозных клеток сетчатки

Квадранты	Группа с БА (n=45)	Группа контроля (n=60)
средняя толщина (GCC average)	-0.19	-0.079
минимальная толщина	-0.19	-0.475
верхний височный	+0.196	-0.195
Верхний	-0.18	-0.071
верхний носовой	-0.14	+0.018
нижний носовой	+0.092	-0.104
Нижний	+0.014	-0.023
нижний височный	-0.158	-0.097
фокальная потеря объема КГК (FVL)	-0.044	-0.027
глобальная потеря объема КГК (GLV)	+0.023	+0.002

Обсуждение

Как видно из представленных данных, связь между шкалой MMSE и показателями сетчатки глаза, в основном, обратная и слабая, причем зависимость признаков статистически не значима ($p > 0,05$). Лишь в группе контроля выявлялась прямая умеренная связь между уровнем баллов когнитивного тестирования и минимальной толщиной КГК.

Мы не выявили сильных связей между исследуемыми показателями, как в группе БА, так и в группе контроля. Наши данные согласуются с результатами, представленными F. Verisha et al. [13]. Эти исследователи также не выявили статистически значимую корреляцию между MMSE и толщиной слоя нервных волокон сетчатки. Напротив, другие исследователи [14,15] обнаружили прямую статистически значимую корреляционную связь с истончением нервных волокон сетчатки глаза со шкалой MMSE. Возможно, что несопоставимость обусловлена тем, что пациенты с БА были разной степени тяжести. Нами и F. Verisha et al. [13] обследованы пациенты с легкой и умеренной степенью деменции БА, тогда как под наблюдением V.Parisi et al. [14] и P.K. Iseri et al. [15] были пациенты с тяжелой степенью деменции. Тем не менее, несмотря на противоречивость результатов, большинство исследований выявили уменьшение толщины КГК.

Следует отметить, что оптическая когерентная томография становится важным методом оценки аномалий сетчатки *in vivo*, используя отражающие и оптические свойства ткани против длинноволнового светового луча для анализа и различения слоев. Через зрачок сетчатка и ее нейроны легко исследуются с помощью этого метода [16,17].

Несмотря на большое число исследований, диагноз БА все еще остается проблемой. Изменения мозга происходят за несколько лет до постановки диагноза. Кроме того, все еще трудно установить биомаркер связи между ранним обнаружением и поздним появлением симптомов при БА. Исходя из того, что в нашей республике болезни глаза имеют тенденцию к росту [18], и для изучения патологических состояний, связанных с мозгом, при БА все чаще исследуется сетчатка и необходимость дальнейших исследований в этом направлении возрастает.

Заключение

У пациентов с БА легкой и умеренной выраженностью изменяются все показатели комплекса ганглиозных клеток сетчатки, причем средняя толщина, толщина в нижнем и верхнем сегменте снижается, индексы фокальных и глобальных потерь объема комплекса статистически значимо увеличиваются ($p < 0,01$).

Снижение толщины КГК у пациентов с БА легкой и умеренной деменцией чаще встречается в нижнем височном сегменте (84,4%), нижнем носовом (82,2%) и нижнем сегменте (71,1%). Реже снижение толщины этого комплекса выявлялось в верхнем носовом (22,2%) и верхнем височном (28,9%) сегментах сетчатки глаза

ЛИТЕРАТУРА:

1. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's and Dementia*, 2013, v.9(2), p.208-245.
2. Colligris P., Perez de Lara M.J., Colligris B. et al. 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, p. 8538573.
3. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figure // *Alzheimers Dement.*, 2016, v.12, p.459-509.
4. WHO. Dementia: a Public Health Priority". World Health Organization. 2012.
5. Trebbastoni A., D'Antonio F., Bruscolini A. et al. Retinal nerve fibre layer thickness changes in Alzheimer's disease: results from a 12-month prospective case series // *Neurosci Lett.*, 2016, v.629, p.165-170.
6. Coppola G., Di Renzo A., Ziccardi L. et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis // *PLoS One.*, 2015, v.10, p.e0134750.
7. Armstrong R.A. Alzheimer's Disease and the Eye // *J. Optometry.*, 2009, v.2(3), p.101-158.
8. Wu Y., Wang X., Wang N. et al. Observation Study of the Retina with the Alzheimer's Disease or Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients // *J. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2016, v.7(2), p.545.
9. Lim J.K.H., Li Q.-X., He Z. et al. Eye as a biomarker for alzheimer's disease. *Front // Neurosci.*, 2016, v.10, p.536-549.

10. Ramirez A.I., de Hoz R., Salobrar-Garcia E. et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma // *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, v.9, p.214-221.
11. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // *JAMA*, 2013, v.310(20), p.2191-2194.
12. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. Mini-Mental State: A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician // *J. Psych. Res.*, 1975, v.12, p.189-198.
13. Berisha F., Feke G.T., Trempe C.L. et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease // *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 2007, v.48(5), p.2285-2289.
14. Parisi V., Restuccia R., Fattapposta F. et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients // *Clin. Neurophysiol.*, 2001, v.112, p.1860-1867.
15. Iseri P.K., Altinas T., Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease // *J. Neuroophthalmol.*, 2006, v.26, p.18-24.
16. Əfəndiyeva M.Ə., Kasimov Ə.M. Эффе́ктивность опти́ческой когерентной томографии (ОКТ) в диагно́стике глаукомы, анализ возможных ошибок // *Офтальмология*, Баку, 2011, 2(6), с.99-104.
17. Rüstəmov N.M. Gözün tor qişasının patologiyaları ilə bağlı ilkin əlillik riski və tibbi-sosial yükün ağırlığı // *Oftalmologiya*, 2011, v.2(6), s.38-41.
18. Агаева РБ. Изучение заболеваемости органа зрения среди взрослого населения старше 30 лет в Азербайджане // *Казанский медицинский журнал*, 2016, №97(6), с.946-949.

Qasimov E.M.*, Quliyeva R.N.

ALZHEIMER XƏSTƏLIYINDƏ RETİNAL GANGLİON HÜCEYRƏ KOMPLEKSİNİN MODULASIYALARININ QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan**
Akad.A.İ. Qaraev adına Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası, Bakı şəh.

Açar sözlər: *Alzheimer xəstəliyi, retina, MMSE miqyası, optik uyğunlaşma tomoqrafiyası, ganglion hüceyrə kompleksi, qalınlıq*

XÜLASƏ

Məqsəd – Alzheimer xəstəliyi (AD) olan xəstələrdə retinal ganglion hüceyrələr kompleksinin qalınlığını təyin etmək.

Material və metodlar

Tədqiqat AD ilə 45 xəstə (88 göz), orta dərəcəsi $66,2 \pm 3,44$ yaş və orta ($59,6 \pm 2$ yaş) olmayan könüllülər (66 yaş), orta yaş dərəcəsi (30 yaş), 03 yaş). Müayinə metodlarına daxildir: hər bir gözün görmə kəskinliyini, gözdaxili təzyiqini ölçmək. MMSE miqyasında qiymətləndirmə, optik koherent tomoqrafiyası.

Nəticələr

Nəzarət qrupu ilə müqayisədə AD olan xəstələrdə görmə kəskinliyi və göz içi təzyiqi müvafiq olaraq 11.5% və 8.0%, MMSE miqyasındakı ballar 53.2% azaldı ($p < 0.01$). Yüngül koqnitiv pozulmalar hallarının 4,4%-də, yüngül ağır pozğunluğu – 33,3%, orta ağır pozğunluğu isə 62,6% hallarda müəyyən edilmişdir. Nəzarətlə müqayisədə orta qalınlığın azalması 4,1%, minimum – 8,0%, yuxarı temporalın qalınlığı – 5,0%, yuxarı seqmentdə – 8,4%, yuxarı və aşağı burun seqmentində 6,1% və müvafiq olaraq 14,2%, aşağı seqmentdə – 12,8%, aşağı temporal seqmentdə – 16,7% olmuşdur. Ganglion hüceyrə həcmnin fokus itkisi indeksi 1,7 ($p < 0,05$), qlobal həcm itkisi 2,8 dəfə artmışdır ($p < 0.01$).

Yekun

Yüngül və orta dərəcədə ağır pozğunluğu olan xəstələrdə ganglion hüceyrə kompleksinin qalınlığının azalması aşağı temporal seqmentdə (84,4%), aşağı burun (82,2%) və aşağı seqmentdə (71,1%) daha çox rast gəlinir. Fokus və qlobal zərər göstəriciləri müvafiq olaraq 1,7 ($p < 0,05$) və 2,8 dəfə ($p < 0,01$) artır.

MODULATIONS ASSESSMENT OF THE RETINAL GANGLION CELL COMPLEX IN ALZHEIMER'S DISEASE

*National Centre for Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baki, Azerbaijan**
Institute of Physiology named after A.I. Karaev National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku

Key words: *Alzheimer's disease, retina, MMSE scale, optical coherence tomography, ganglion cells complex, thickness*

SUMMARY

Aim - to determine the thickness of the complex of retinal ganglion cells complex in patients with Alzheimer's disease (AD).

Material and methods

The study involved 45 patients (88 eyes) with AD who have cognitive impairment of mild to moderate severity, mean age 66.2 ± 3.44 years and 60 (115 eyes) volunteers without AD (mean age $59.6 \pm 2, 03$ years old). Examination methods included: measuring the visual acuity of each eye, intraocular pressure. Evaluation on the MMSE scale, spectral optical coherence tomography.

Results

Visual acuity and intraocular pressure in patients with AD compared with the control group were reduced by 11.5% and 8.0%, respectively, points on the MMSE scale - by 53.2% ($p < 0.01$). Mild cognitive impairment was determined in 4.4% of cases, mild dementia in 33.3% and moderate dementia in 62.6% of cases. The decrease in the average thickness compared to the control was 4.1%, the minimum - 8.0%, the thickness in the superotemporal - 5.0%, in the superior segment - 8.4%, in the supero- and inferonasal segment - 6.1% and 14.2% respectively, in the inferior segment - 12.8%, in the inferotemporal segment - 16.7%. The index of focal loss of ganglion cell volume was increased by 1.7 ($p < 0.05$), global volume loss - by 2.8 times ($p < 0.01$).

Conclusion

A decrease in the thickness of the ganglion cell complex in patients with AD of mild to moderate dementia is more common in the inferotemporal segment (84.4%), inferonasal (82.2%) and inferior segment (71.1%). The focal and global loss indicators increase by 1.7 ($p < 0.05$) and 2.8 times ($p < 0.01$), respectively.

Для корреспонденции:

Гулиева Рубаба Назим кызы, младший научный сотрудник института Физиологии имени А.И.Караева
E-mail: rubakuliyeva@mail.ru