

ОЦЕНКА КОМПЛЕКСА ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ ГЛАЗА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Р.Н. Гулиева, У.Ф. Гашимова, Э.Н. Панахова, К.Х. Джавадова

Институт Физиологии имени академика Абдуллы Гараева Национальной Академии Наук Азербайджана, ул.Шариф-заде, 78, AZ1100, Баку, Азербайджан

E-mail: rubakuliyeva@mail.ru; ulduz.hashimova@physiology.science.az;
elmirapanahova@rambler.ru

Целью исследования было изучение комплекса ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Обследовали пациентов с БА, с легкой и умеренной степенью нарушения памяти, и здоровых добровольцев соответствующего возраста. У пациентов с БА в 33,3% случаев определялась легкая деменция, в 62.6% случаев – умеренная деменция и в некоторых случаях – умеренные нарушения когнитивных функций. Пациентам измеряли остроту зрения, внутриглазное давление, оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) и проводили спектральную оптическую когерентную томографию. Было выявлено снижение зрения и внутриглазного давления, а также снижение баллов по КШОПС у пациентов с БА. Выявлено, что снижение толщины комплекса ганглиозных клеток (КГК) у пациентов с БА чаще встречается в нижнем височном сегменте (84.4%), нижнем носовом (82.2%) и нижнем сегменте (71.1%). Обнаружено достоверное увеличение значений фокальной и глобальной потери объема клеток ганглиозного слоя в сравнении с контролем.

Ключевые слова: сетчатка, болезнь Альцгеймера, оптическая когерентная томография, комплекс ганглиозных клеток, шкала КШОПС.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) является одним из самых коварных нейродегенеративных заболеваний с характерными нейропатологическими деструкциями: появлением α -амилоидного пептида, бляшек и нейрофибриллярных клубков. Особенностями БА является также нарушение структуры тау-белка, что неизменно приводит к гибели пирамидных и промежуточных нейронов. Решающим

нейродегенеративным проявлением считается синаптическая дисфункция. Можно полагать, что при БА нарушается синаптическая целостность головного мозга – при продромальном состоянии. В отношении БА по настоящее время разрабатываются протективные и реабилитационные мероприятия в целях предупреждения и восстановления функций мозга на различных стадиях развития этого недуга. Следует отметить, что в начале текущего столетия и даже раньше

офтальмологами была выявлена корреляция в изменении структурных функций сетчатки и проявлении признаков БА, что отчетливо отражено в ревью Deniz A. Valenty [15].

Во всем мире от деменций страдают 47 миллионов человек, из которых на долю БА приходится от 60-70% всех деменций [4-5]. БА, поражающее более 10% людей в возрасте старше 65 лет [3].

Нарушения когнитивных процессов могут возникать задолго до окончательного клинического проявления БА. У пациентов с БА могут нередко наблюдаться нарушения зрения, которые сопряжены с повреждениями либо дегенеративными изменениями в первичных и ассоциативных зрительных областях коры [6]. Однако в течение последних нескольких десятилетий отмечается, что лишь только корковые нарушения не объясняют характер наблюдаемых деструкций [7]. Имеются различные версии, указывающие на то, что включение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов в зрительный нерв является основой зрительной дисфункции при БА. Патологические поражения, связанные с БА (гибель нейронов, бета-амилоидные бляшки, нейрофибриллярные клубки), обнаруживаются не только в отделах головного мозга, которые считались вовлеченными в БА, но и в сетчатке [8,9,15].

Зрительные изменения при БА включают различные структуры в переднем и заднем полюсе. В заднем полюсе истончение толщины сетчатки коррелирует с атрофией коры и сосудистой оболочки, т.е. у пациентов с БА прослеживается истончение нервного (ганглиозного) слоя сетчатки [3]. Исследования, проведенные на пациентах и экспериментальных моделях на животных, выявляют, что активированная микроглия способствует развитию патологии и снижению функции сетчатки [10].

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

Цель исследования – определение толщины КГК сетчатки у пациентов с БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе обследовали 45 пациентов в возрасте от 58 до 74 лет с БА, имеющих легкие и умеренные расстройства памяти, нормальное глазное давление (88 глаз) и сохранившие способность осознавать цель обследования. Исключением являлись пациенты с тяжелой деменцией, психическими заболеваниями, диабетом и перенесенным инсультом, а также обнаружение заболеваний сетчатки, глаукомы, увеита, рефракции >5 диоптрий или/и осевая длина глаза >25 мм. Обследовали 60 здоровых добровольцев в соответствующем возрасте, от которых было получено письменное согласие, в качестве контроля. Исследования были выполнены в соответствии с положениями Хельсинкской декларации [11]. Внутриглазное давление измеряли по Гольдману, остроту зрения – с применением таблицы Снеллена. Для измерения когнитивного состояния исследуемых применяли краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [12]. Всем участникам исследования была проведена спектральная оптическая когерентная томография с помощью томографа «Cirrus HD-OCT» (Carl Zeiss Meditec, США). Исследование выполняли в соответствии с протоколом GCC (КГК) [1,2].

Результаты статистически обработаны в программах MS Excel 2016 и Statistica 8.0. Корреляционную связь между толщиной КГК и данными КШОПС рассчитывали по непараметрическому критерию χ^2 Пирсона. Изменения считались достоверными при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По офтальмологическим критериям группы исследования существенно не различались. Внутриглазное давление и острота зрения у пациентов с БА были снижены на 8.0% и 11.5%, соответственно. Пациенты с БА имели достоверно низкие

оценки по КШОПС (на 53.2%, $p < 0.01$). При этом большинство больных страдали умеренной деменцией, а у минимального числа обследованных отмечались умеренные когнитивные нарушения по сравнению с группой контроля (Рис.1).

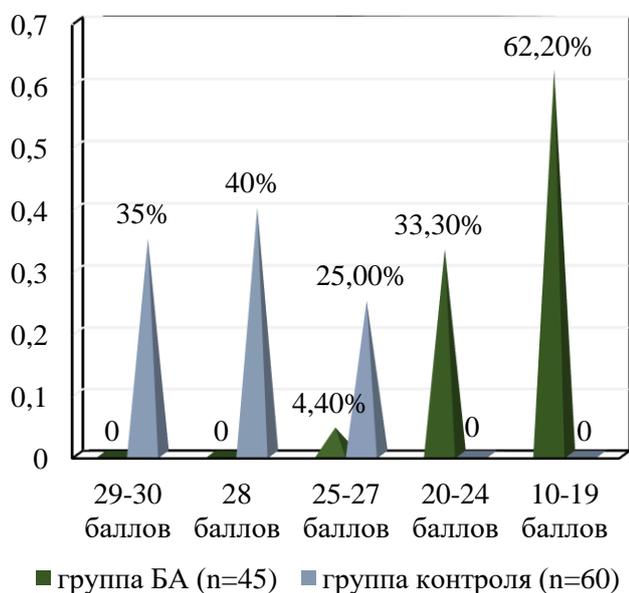


Рис.1. Результаты КШОПС.

На рис.1 показано, что у больных БА определялись умеренные когнитивные нарушения у 2-х пациентов (4.4%) (25-27 баллов), у 15-ти (33.3%) – легкая деменция (20-24 балла), у 28-и (62.6%) – умеренная деменция (10-19 баллов). В контрольной группе у 21-го обследованного (35.0%) нарушений не выявлялось (29-30 баллов), у 24-х (40.0%) были легкие когнитивные нарушения (28 баллов) и у 15-ти (25.0%) отмечались средние когнитивные нарушения (25-27 баллов). Согласно полученным данным исследования толщины КГК обнаружено снижение средней толщины (GCC average) 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% в сравнении с контролем. При этом статистически достоверного изменения

относительно показателей группы контроля не выявлялось. Обнаружено статистически достоверное повышение индексов фокальной и глобальной потери объема (FLV и GLV) КГК. Показатель FLV КГК при БА увеличен в 1.7 ($p < 0.05$), GLV КГК – в 2.8 раза ($p < 0.01$) по сравнению с контролем [1, 2].

У больных БА чаще отмечается уменьшение толщины КГК в нижнем височном сегменте (84.4%), нижнем носовом (82.2%) и нижнем сегменте (71.1%). Лишь в некоторых случаях снижение толщины этого комплекса отмечалось в верхнем носовом (22.2%) и верхнем височном (28.9%) сегментах сетчатки глаза (Рис.2).

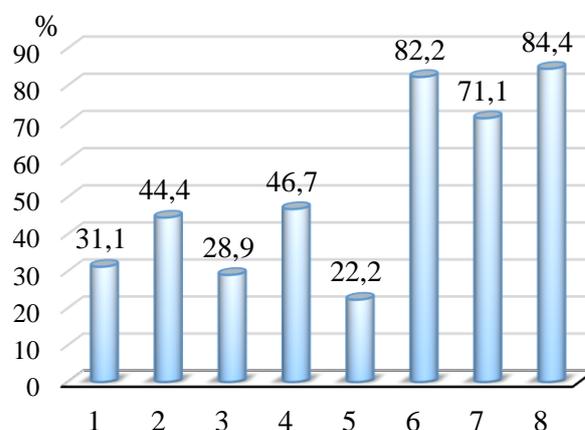


Рис.2. Частота встречаемости сниженной толщины комплекса ганглиозных клеток в сегментах сетчатки глаза.

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).

Значения FLV и GLV КГК значительно превосходили контрольные значения. У больных БА минимальный показатель FLV – 0.82%, максимальный – 4.18%, а в группе контроля 0.51 и 0.85%, соответственно. Установлено, что в пределах контрольных величин показатель FVL КГК наблюдался 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 GLV КГК находился в пределах величин контроля [2].

При исследовании корреляционной зависимости между данными КШОПС и показателями толщины КГК заметных связей не выявлено (Табл.).

Таблица

Коэффициент корреляции (r) между данными КШОПС и толщиной КГК 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

Как видно из результатов, связь между шкалой КШОПС и показателями сетчатки глаза, в основном, обратная и слабая, причем зависимость признаков статистически незначима. Прямая умеренная связь между уровнем баллов когнитивного тестирования и минимальной толщиной КГК выявлялась лишь в группе контроля.

Наши данные согласуются с результатами, представленными F.Verisha et al. [13]. Однако, в отношении корреляции толщины показателей КГК с когнитивными дисфункциями при БА в литературе описываются и другие результаты [14].

Следует отметить, что своевременное выявление начальных признаков БА все еще остается проблемой.

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам исследования было показано, что у

пациентов с БА с нарушениями памяти легкой и умеренной выраженности все показатели КГК сетчатки претерпевают изменения, при этом наблюдается снижение средней толщины, толщины в верхнем и нижнем сегменте, и существенное увеличение значений FLV и GLV КГК. У пациентов с БА с начальной стадией ухудшения памяти снижение толщины КГК наблюдается чаще в нижнем сегменте, нижнем височном и нижнем носовом сегменте. Снижение толщины этого комплекса выявлялось значительно реже в верхнем височном и верхнем носовом сегментах сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Гулиева Р.Н. Структурные изменения сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера. Офтальмологический журнал. 2019;4(489):33-37. Guliyeva RN. Retinal structural changes in patients with Alzheimer's disease. J.Ophthalmol.(Ukraine).2019;4:33-37. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201943337>
- [2] Гулиева Р.Н. Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера. РМЖ. Клиническая Офтальмология. 2020; 2: 63-66. Guliyeva RN. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in Alzheimer's disease RMZH. Klinicheskaya Oftal'mologiya. 2020; 2: 63-66. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66>
- [3] 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 Jul 30;2018:8538573. <https://doi.org/10.1155/2018/8538573>.
- [4] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's and Dementia. 2016;12:459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>

- [5] WHO. Dementia: a Public Health Priority". World Health Organization. 2012.
- [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:e0134750. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134750>
- [7] Armstrong RA. Alzheimer's Disease and the Eye. *Journal of Optometry*. 2009;2(3):101-158. <https://doi.org/10.3921/joptom.2009.103>
- [8] Wu Y, Wang X, Wang N, Han Y, Lu Y. Observation Study of the Retina with the Alzheimer's Disease or Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2016;7(2):545.
- [9] Lim JKH, 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. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00536>
- [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. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00214>
- [11] World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053> PMID:24141714
- [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] Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, Mcmeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 2007;48(5):2285-2289. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1029>
- [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. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00620-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00620-4)
- [15] Valenti DA. Alzheimer's disease: visual system review. *Optometry*. 2010 Jan;81(1):12-21. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2009.04.101>

ALZHEİMER XƏSTƏLİYİNDƏ RETİNAL GANGLİON HÜCEYRƏ KOMPLEKSİNİN QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ

Rubabə Nazim qızı Quliyeva, Ulduz Fayızı qızı Həşimova, Elmira Nuretdin Pənahova, Kəmalə Xəlil qızı Cavadova

Akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası, Bakı, Azərbaycan

İşin məqsədi Alzheimer xəstəliyi (AX) olan xəstələrdə retina qanqlion hüceyrə kompleksinin qalınlığını tədqiq etməkdən ibarət idi. Tədqiqata yüngül və orta dərəcədə koqnitiv pozulmaları olan Alzheimer xəstəsi və müvafiq yaşda sağlam olan könüllü cəlb edilmişdir. Xəstələrin 33.3%-də yüngül demensiya, 62.6%-də orta demensiya və bəzi hallarda orta dərəcəli idrak pozulması müəyyən edilmişdir. Tədqiqatda hər iki gözün görmə kəskinliyinin ölçülməsi, göz içi təzyiqi müayinəsi, psixi statusun qısa qiymətləndirilməsi (PSQQ) şkalası üzrə qiymətləndirilməsi və optik koherent tomoqrafiyanın ölçülməsi aparılmışdır. Nəzarət qrupu ilə müqayisədə AX olan xəstələrdə görmə kəskinliyi, göz içi təzyiqi və PSQQ şkalası üzrə balların azalması qeydə alınmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, AX olan xəstələrdə qanqlion hüceyrə kompleksinin qalınlığının azalması daha çox aşağı

qıcgah seqmentində (84.4%), aşağı burun seqmentində (82.2%) və aşağı seqmentdə (71.1%) müşahidə olunur. Qanqlion hüceyrələrin fokal və qlobal həcm itkisi göstəricilərinin artımı müşahidə edilmişdir.

Açar sözlər: retina, Alzheimer xəstəliyi, optik koherent tomoqrafiya, qanqlion hüceyrə kompleksi, PSQQ şkalası.

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

Rubaba N. Guliyeva, Ulduz F. Hashimova, Elmira N. Panakhova, Kamala Kh. Javadova

Academician A. Garayev Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan

The aim of the work was to determine the thickness of the complex of retinal ganglion cells in patients with Alzheimer's disease (AD). The study involved patients with AD with cognitive impairment in mild and moderate severity and healthy volunteers at corresponding ages. It was determined mild dementia in 33.3%, moderate dementia in 62.6% of cases, and mild cognitive impairment several times. The visual acuity of the eye, intraocular pressure, spectral optical coherence tomography, and evaluation on the MMSE scale were measured in the study. It was revealed that visual acuity and intraocular pressure, as well as points on the MMSE scale in patients with AD, were reduced compared with the control group. A decrease in the thickness of the ganglion cell complex in patients with AD was more common in the inferotemporal segment (84.4%), inferonasal (82.2%), and inferior segment (71.1%). The index of focal and global loss of ganglion cell volume was significantly increased.

Keywords: retina, Alzheimer's disease, optical coherence tomography, ganglion cell complex, MMSE scale.

Çapa təqdim etmişdir: Əli Rəhim oğlu Allahverdiyev (redaktor), t.e.d., professor.

Redaksiyaya daxil olma tarixi: 14.09.2021.

Təkrar işlənməyə göndərilmə tarixi: 23.09.2021.

Çapa qəbul edilmə tarixi: 18.04.2022.