

**Тиганов А.С.<sup>2</sup>, Акопян В.С.<sup>1</sup>, Гаврилова С.И.<sup>2</sup>, Семенова Н.С.<sup>1</sup>,  
Федорова Я.Б.<sup>2</sup>, Гурова Е.В.<sup>1</sup>, Филоненко И.В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им.  
М.В.Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр психического здоровья РАМН» отдел гериатрической психиатрии отделение  
болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств, Москва, Россия

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Объединенная больница  
с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия  
E-mail: rina.gurova@gmail.com

## **ИСТОНЧЕНИЕ СЛОЯ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И МЯГКИМ КОГНИТИВНЫМ СНИЖЕНИЕМ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СПЕКТРАЛЬНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**

В ходе работы были обследованы 10 пациентов (20 глаз) с болезнью Альцгеймера (БА), 10 пациентов (20 глаз) с синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС), и 10 (20 глаз) здоровых добровольцев вошли в контрольную группу. Участникам было проведено психиатрическое обследование, стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ).

Выявлены изменения КГК сетчатки у пациентов с БА. Также обнаружена слабая положительная корреляция между средней толщиной КГК и тяжестью основного заболевания.

**Ключевые слова:** ганглиозные клетки, слой нервных волокон сетчатки, болезнь Альцгеймера, мягкое когнитивное снижение, оптическая когерентная томография.

### **Актуальность**

Ранняя диагностика болезни Альцгеймера затруднена из-за отсутствия точных биомаркеров заболевания. В то же время активно изучаемая таргетная терапия наиболее эффективна именно на ранних стадиях болезни. Согласно последним данным, патофизиологические изменения, характерные для БА, начинаются за годы и даже за десятилетия до клинически уловимой манифестации заболевания [1]. В связи с этим была разработана концепция мягкого когнитивного снижения (от англ. «MCI – mild cognitive impairment»), которая позволяет выделить когорту пациентов с ухудшением когнитивных функций, превышающим возрастную норму, но не достигающим степени деменции. С высокой степенью вероятности у пациентов с МКС в течение 4-х лет развивается БА [2]. Согласно исследованиям на аутопсийном материале нейродегенеративные изменения у пациентов с БА встречаются не только в головном мозге, но и в сетчатке [3,4]. По патоморфологическим данным количество ганглиозных клеток на четверть меньше у пациентов с БА, чем в контрольной группе [3]. Возможности современных, спектральных, оптических когерентных томографов позволяют

выделить на томограммах и проанализировать сохранность ганглиозных клеток, их дендритов и аксонов. К настоящему моменту проведено мало работ по исследованию поражения ганглиозных клеток сетчатки при системных заболеваниях, в частности, не опубликовано работ, посвященных изменениям ганглиозных клеток при болезни Альцгеймера.

### **Цель исследования**

Изучение изменений ганглиозных клеток сетчатки с помощью спектральной оптической когерентной томографии у пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения.

### **Материалы и методы**

В исследование вошли 10 пациентов (20 глаз) с БА, 10 пациентов (20 глаз) с МКС и 10 здоровых добровольцев (20 глаз) соответствующих по полу и возрасту.

Отбор участников производился из числа пациентов, обратившихся с жалобами на нарушение памяти в амбулаторно-консультативное подразделение отдела гериатрической психиатрии. При проведении психиатрического обследования применялись клиничко-психопатологи-

ческий, клинико-катамнестический, психометрический и нейропсихологический методы, проводились магнитно-резонансная томография головного мозга и соматоневрологическое обследование. Для оценки состояния мнестико-интеллектуальных функций использовалась шкала – Мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE) [5].

Критерии включения пациентов с синдромом МКС: возраст 50 лет и старше, соответствие международным критериям диагностики синдрома МКС [6], соответствие критериям квалификации «сомнительной» деменции по шкале тяжести деменции (Clinical Dementia Rating) 0,5 [7] и 3 стадии по шкале GDS (Global Deterioration Scale) [8], невозможность квалифицировать состояние пациента как синдром деменции, оценка по мини-тесту оценки психического состояния (MMSE) 26-30 баллов, оценка по шкале Хачински  $\leq 4$  баллов [9], оценка по Гериатрической шкале депрессии  $< 20$  баллов [10]. Болезнь Альцгеймера диагностировалась в соответствии с диагностическими рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том числе NINCDS-ADRDA [11], DSM-IV (APA, 1994), CERAD [12] и утвержденной ВОЗ Международной классификацией болезни 10-го пересмотра.

Пациентам были проведены стандартное офтальмологическое обследование, статическая периметрия (HFA II, Carl Zeiss Meditec Inc., USA), оптическая когерентная томография (RTVue-100 FD-OCT, Optovue Inc., USA). Офтальмологическими критериями исключения из исследования были: снижение прозрачности оптических сред и индекс силы ОКТ сигнала менее 50; повышенное внутриглазное давление и изменения полей зрения, характерные для глаукомной оптической нейропатии; глаукома и заболевания зрительного нерва в анамнезе; изменения макулярной зоны сетчатки.

Из 26 пациентов с БА и МКС 6 были исключены из исследования по причине снижения когнитивных функций, не позволяющего провести офтальмологические исследования (2), глаукомы (2), возрастной макулярной дегенерации (2).

Всем пациентам была выполнена ОКТ макулярной зоны (программа GCC) и области ДЗН (программы ONH и 3D Disk). Анализировалась средняя толщина ПСНВ, средняя тол-

щины КГК, фокальная потеря объема (параметр FLV) и глобальная потеря объема (параметр GLV) комплекса.

Статистическая обработка результатов и построение графиков производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft® STATISTICA® 8.0 и Microsoft® Office Excel 2007 для Microsoft® Windows. Поскольку исследуемые параметры имели ненормальное распределение, а описательной статистике использовались понятия «медиана (25-й – 75-й процентиля)», при анализе применялся критерий Крускала-Уоллиса для множественного сравнения, а для последующего попарного сравнения – критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для построения характеристических кривых (ROC) использовалась программа MedCalc® 12.4.0.

### Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика исследуемых групп.

При оценке толщины перипапиллярного слоя нервных волокон (ПСНВ) не было обнаружено статистически значимых различий. Полученные данные противоречат исследованиям, проведенным с помощью ОКТ предыдущего поколения (time-domain), где было показано истончение слоя нервных волокон как при синдроме МКС, так и при БА [13,14]. Также полученные нами результаты не соответствуют данным исследования, в котором использовали спектральный ОКТ, и где обнаружены истончение ПСНВ у пациентов с БА [15].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов

	БА	МКС	Норма
Численность \ количество глаз	10\20	10\20	10\20
Возраст	64,5 (62-72,5)	62 (57,25-64,5)	56,5 (53,25-60)
Мужчины \ женщины	4\6	4\6	4\6
ВГД, мм.рт.ст.	14,3 (13,15-17,75)	15,35 (14,22-16,85)	14,9 (13,55-15,5)
Острота зрения	1,0 (0,85-1)	1,0 (0,88-1)	1,0 (0,8-1)
Балл по шкале MMSE	20 (16,75-21)	28 (28-28,75)	30

Средняя толщина КГК в группе пациентов с БА статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,0001$ ) и чем в группе пациентов с МКС ( $p=0,0029$ ) (рис. 1). При сравнении групп МКС и нормы не было выявлено статистически значимых различий ( $p=0,76$ ).

При анализе объема фокальной потери КГК не было получено статистически значимых различий между группами. Оценка уровня значимости различий между группами по объему глобальной потери ганглиозных клеток выявило увеличение индекса в группе пациентов с БА ( $p=0,0494$ ) по сравнению с контрольной группой.

Оценка взаимосвязи уровня когнитивных нарушений у пациентов по шкале MMSE и средней толщины КГК выявила слабую положительную корреляцию ( $p=0,0217$ ,  $r = 0,523$ ) (рис. 2).

Для оценки диагностической значимости измерения толщины КГК и индекса глобальной

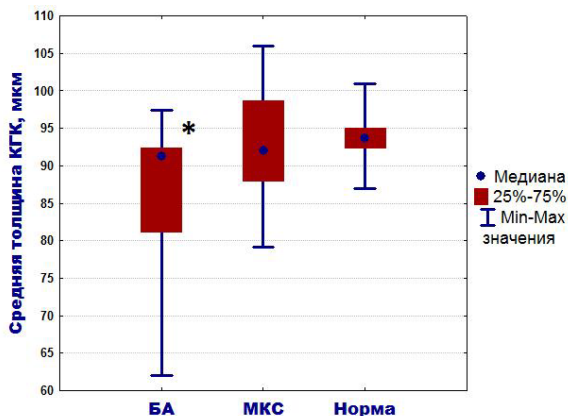
потери КГК были построены характеристические кривые (ROC). Для индекса КГК площадь под кривой (AUC) 0,727 ( $p=0,017$ ), а для глобальной потери объема КГК  $AUC = 0,717$  ( $p=0,025$ ). Полученные данные свидетельствуют о существенной диагностической ценности исследуемых индексов.

### Заключение

В литературе неоднократно описывалась высокая распространенность глаукомы, как первичной открытоугольной, так и нормотензивной, среди пациентов с деменцией (26% против 5% в общей популяции) [16]. Это позволяет предположить, что гибель ганглиозных клеток сетчатки может происходить по тому же механизму что и при БА. До сих пор анализ популяции ганглиозных клеток при БА проводился только на животных моделях или на аутопсийном материале. Однако существуют работы, выполненные на томографах предыдущего поколения, продемонстрировавшие снижение общей толщины сетчатки в макулярной зоне [17].

В данном исследовании на небольшой группе больных впервые показаны изменения ганглиозных клеток сетчатки у больных с синдромом МКС и болезнью Альцгеймера. Увеличение объема глобальной потери говорит о диффузной дегенерации ганглиозных клеток, что возможно имеет схожие механизмы с нейродегенеративным процессом в головном мозге. Обнаруженная слабая положительная корреляция между уровнем когнитивных функций по шкале MMSE и средней толщиной КГК позволяет предположить наличие связи между тяжестью системной нейродегенерации при БА и степенью дегенерации ганглиозных клеток. Учитывая сохранность слоя нервных волокон при уменьшении толщины КГК у больных БА, можно допустить, что первично происходит поражение тел нейронов, что характерно для соматогенной гибели нейронов.

Дальнейшее изучение нейроархитектоники сетчатки при БА поможет охарактеризовать изменения популяции ганглиозных клеток у данной категории больных и приблизится к пониманию патологических процессов, происходящих в центральной нервной системе. Тогда возможно в будущем оценка КГК может стать еще одним биомаркером болезни Альцгеймера и войти в систему диагностики. Учитывая раз-



\* – статистически значимое различие с другими группами

Рисунок 1. Средняя толщина КГК сетчатки в группах исследования

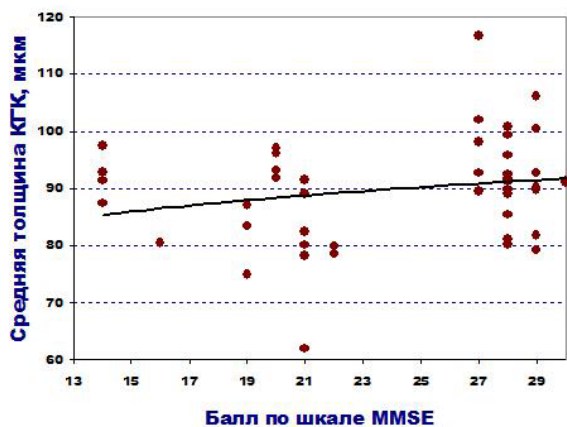


Рисунок 2. Корреляции уровня когнитивных нарушений и средней толщины КГК

витие методов нейропротективной и таргетной терапии неврологических и психиатрических заболеваний, ОКТ позволит оценить в динамике эффективность лечения. Проспективные ис-

следования помогут определить, является ли изменение ганглиозного комплекса сетчатки фактором риска перехода синдрома МКС в болезнь Альцгеймера.

16.02.2013

**Список литературы:**

1. Sperling R.A., Aisen P., et al. Towards defining the preclinical stage of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup // *Alzheimers Dement.* – 2011. – Vol. 7. – P. 160-167.
2. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2007. – Т. 1. – С. 56-63.
3. Blanks J.C., Torigoe Y., et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina // *Neurobiol Aging.* – 1996. – Vol. 17, №3. – P. 377-384.
4. Koronyo-Hamaoui M., Koronyo Y., et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 54, №1. – P. 204-217.
5. Folstein, M. F., Folstein, S. E., et al. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of Psychiatric Research.* – 1975. – Vol. 12. – P. 129-138.
6. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a useful clinical concept // *Geriatric Times.* – 2004. – Vol. 5 – P. 1-5.
7. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // *Neurology.* – 1993. – Vol.43. – P. 2412-2414.
8. Reisberg B., Ferris S.H., et al. The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia // *Am J. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139. – P. 1136-1139.
9. Hachinski V.C., Lassen N.A., et al. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 207-210.
10. Yesavage J.A. Geriatric Depression Scale // *Psychopharmacol Bull.* – 1988. – Vol. 24, №4. – P. 709-711.
11. McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease // *Neurology.* – 1984. – Vol. 34. – P.939-944.
12. Mirra S.S., Hart M.N., Terry R.D. Making the diagnosis of Alzheimer's disease: a primer for practicing pathologists // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1993. – Vol. 117. – P. 132-144.
13. Kesler A., Vakhapova V., et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 113. – P. 523-526.
14. Paquet C., Boissonnot M., et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Neuroscience Letters.* – 2007. – Vol. 420. – P. 97-99.
15. Kirbas S., Turkyilmaz K., Anlar O., Tufekci A., Durmus M. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients With Alzheimer Disease // *Journal of Neuro-Ophthalmology.* – 2013. – Vol. 33, №1. – P. 58-61.
16. Tsolaki F, Gogaki E, et al. Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma: is there a connection? // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 887-890.
17. Iseri P.K., Altinas O., et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease // *Journal of Neuro-Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 26, №1. – P. 18-24.

Сведения об авторах:

**Тиганов А.С.**, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор Научного центра психического здоровья РАМН

**Акопян В.С.**, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой офтальмологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

**Гаврилова С.И.**, руководитель отделения по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств Научного центра психического здоровья РАМН, доктор медицинских наук, профессор

**Семенова Н.С.**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, врач-офтальмолог

**Федорова Я.Б.**, старший научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, кандидат медицинских наук, врач-психиатр высшей категории

**Гурова Е.В.**, врач-ординатор

**Филоненко И.В.**, заведующий отделением офтальмологии Объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ, кандидат медицинских наук

**UDC 617.7**

**Tiganov A.S., Akopyan V.S., Gavrilova S.I., Semenova N.S., Fedorova Ya.B., Gurova Ye.V., Filonenko I.V.**  
E-mail: rina.gurova@gmail.com

**THINNING OF RETINAL GANGLION CELLS LAYER IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE AND MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: THE DIAGNOSTIC VALUE OF SPECTRAL OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY**

This study included 10 patients (20 eyes) with Alzheimer's disease, 10 patients with mild cognitive impairment and 10 age- and sex-matched healthy controls that had no history of dementia. All the subjects underwent psychiatric examination and complete ophthalmological examination, comprising optical coherence tomography.

There was a significant decrease in the macular ganglion cell complex (GCC) thickness in patients with Alzheimer's disease compared to the control group. Weak positive correlation of GCC thickness and psychiatric state was observed.

Key words: ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, optical coherence tomography.