

На правах рукописи

МАХНОВИЧ ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ
НЕЙРОАРХИТЕКТониКИ СЕТЧАТКИ**

14.01.11- нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Журавлева Анастасия Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Табеева Гюзьяль Рафкатовна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины, профессор кафедры

доктор медицинских наук

Исакова Елена Валентиновна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры, главный научный сотрудник неврологического отделения

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2020 года в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09. на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://rsmu.ru> и в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

Автореферат разослан «__» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

С увеличением продолжительности жизни населения во всем мире возрастает количество людей, страдающих деменцией. По данным ВОЗ, во всем мире насчитывается около 50 млн. человек, страдающих деменцией, прогнозируется удвоение этого числа каждые 20 лет, предположительно к 2050 году число больных деменцией составит 152 млн. человек [Деменция. Информативный бюллетень ВОЗ. 2017]. Деменция является одной из основных причин инвалидности и зависимости среди пожилых людей во всем мире, которая становится бременем не только для самого пациента, но и для людей, осуществляющих уход за ним, а в последствии и для общества в целом [Гусев Е.И. и соавт., 2013; Боголепова А.Н. и соавт., 2017; Prince M.et. al., 2014]. По данным мировой статистики лидирующее место среди причин деменции занимает БА и составляет 56,6%, второе место занимает СоД, на долю которой приходится 14,6% [Международная Альцгеймеровская ассоциация ADI, 2015].

Существующие критерии позволяют диагностировать БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, такое положение лишает возможности диагностировать болезнь на додементных этапах [Боголепова А.Н., 2018; Табеева Г.Р. с соавт., 2017; Исакова Е. В. с соавт., 2018]. Противодементная терапия позволяет замедлить прогрессирование заболевания и отсрочить инвалидизацию пациента, в связи с чем особую актуальность приобретает ранняя диагностика [Исакова Е. В. с соавт., 2018; Табеева Г.Р. с соавт., 2017]. Диагностическими биомаркерами БА признаны ликворные маркеры и накопление β - амилоида в церебральных структурах при проведении ПЭТ с амилоидным лигандом [Гусев Е. В. с соавт., 2012; Боголепова А.Н., 2013; Fiandaca M.S., 2014]. Однако исследования таких биомаркеров не применяются в широкой практике в силу инвазивности и дороговизны. Таким образом, поиск специфичных и доступных диагностических маркеров в массовом масштабе остается первостепенной задачей для исследователей и врачей.

В последнее время все чаще при БА появляются данные о нарушениях пространственного ориентирования и понимании пропорций окружающих предметов, цветового восприятия, изменении контрастной чувствительности, распознавания лиц, восприятия движения, зрительных иллюзиях и галлюцинациях, часть из которых обнаруживается уже на преддементной стадии [Журавлева А.Н. с соавт., 2018]. В своей работе Rizzo J.F. с соавт. делают вывод о вовлечении в патологический процесс

зрительной ассоциативной коры [Rizzo J.F. et. al., 1992]. Armstrong R.A. доказал преимущественное расположение сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков, маркеров нейродегенерации, в клиновидной и язычковой извилинах, специфических областях зрительной коры у пациентов с БА [Armstrong R.A. et. al., 1996]. Выявлена высокая степень коморбидности БА и глаукомы (частота встречаемости глаукомы у пациентов с БА составляет 25,9%, а в популяции не более 5%) [Bayer A.U. et. al., 2002]. Особое внимание уделяется изменениям сетчатки глаза. Одной из первых работ является работа D.R. Hinton с соавт. (1986), которые на аутопсийном материале обнаружили аксональную дегенерацию зрительного нерва у 8 из 10 человек, страдавших БА. Выявлено снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами, отмечающееся еще до повреждения гиппокампа [He X.-F. et. al. 2012; Vambo M.P. et. al. 2015]. Показано повреждение белка-предшественника амилоида и отложение β -амилоида в 6 слоях сетчатки и ее сосудах при болезни Альцгеймера [Liu B. et. al., 2009]. Уникальное строение глаза и общность происхождения головного мозга и глаза позволяет ученым использовать глаз как «окно» в головной мозг [Patton N. et. al., 2005; Журавлева А. Н. и соавт., 2017].

В настоящее время одним из перспективных методов диагностики нейродегенеративных изменений является ОКТ глазного дна – неинвазивный метод прижизненного исследования позволяющий количественно и качественно оценивать степень истончения слоев сетчатки.

Цель исследования. Изучить особенности неврологического и когнитивного дефицита, а также взаимосвязь когнитивного дефицита и нейроархитектоники сетчатки при БА, СоД и глаукоме на основании оптической когерентной томографии.

Задачи исследования:

1. Исследовать особенности неврологического и когнитивного дефицита у пациентов с БА, СоД и глаукомой.
2. Оценить состояние нейроархитектоники сетчатки у пациентов с СоД.
3. Изучить состояние нейроархитектоники сетчатки пациентов, страдающих БА.
4. Провести сопоставление тяжести и структуры когнитивного дефицита и изменений сетчатки по данным оптической когерентной томографии у больных с БА, СоД и глаукомой.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное исследование особенностей неврологической картины, нейропсихологического профиля у пациентов с БА, СоД и глаукомой. Выявлен схожий профиль когнитивных нарушений у больных с открытоугольной глаукомой и БА, который характеризуется зрительно – пространственными и речевыми нарушениями, нарушениями памяти по гиппокампальному типу.

Впервые проведено комплексное офтальмологическое обследование пациентов с БА и СоД, которое позволило выявить у пациентов с БА наличие сопутствующей офтальмологической патологии (глаукома (46,7%), псевдоэксфолиативный синдром (20%) и возрастная макулярная дегенерация (16,7%)) достоверно чаще, чем у больных с СоД.

Впервые показана взаимосвязь тяжести когнитивных нарушений у больных с БА и наличием сопутствующей офтальмологической патологии. Показано, что пациенты, имеющие сочетанную патологию в виде БА и глаукомы, имеют более выраженный когнитивный дефицит, чем пациенты с БА без офтальмологической патологии.

Проведена оценка параметров нейроархитектоники сетчатки с помощью ОКТ у пациентов с БА и СоД. Было выявлено, что при БА и глаукоме изменения сетчатки наблюдаются в перифовеальной области преимущественно в верхнем и нижнем квадрантах, а при СоД - в фовеальной (центральной) области сетчатки.

Изучена корреляция морфологических параметров сетчатки и когнитивных функций исследуемых пациентов. У больных с БА выраженность когнитивного дефицита коррелировала с толщиной слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки (в височной области) и перифовеальной области сетчатки, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя (в верхнем и нижнем квадрантах). У больных с СоД выраженность когнитивных нарушений коррелировала с толщиной фовеальной области сетчатки. Выявлена положительная корреляционная связь в группах БА и глаукомы толщины слоев сетчатки с тестом на семантическую речевую активность.

По результатам нашего исследования впервые выявлены схожие нейропсихологические нарушения и изменения нейроархитектоники сетчатки у пациентов с БА и глаукомой.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное нами исследование показывает значимость традиционных неврологических и нейропсихологических методов диагностики у пациентов с глаукомой для выявления когнитивного дефицита на ранних стадиях и своевременного назначения лечения, что позволит замедлить прогрессирование темпов когнитивного дефицита. В связи с высокой коморбидностью БА с офтальмологическими заболеваниями, такими как глаукома, псевдоэксфолиативный синдром, возрастная макулярная дегенерация, пациентам с подозрением на данное заболевание необходимо проведение комплексного офтальмологического обследования, что позволит на ранних стадиях заподозрить офтальмологическую патологию и корректно назначить лечение для предотвращения неблагоприятного исхода заболевания. Схожесть когнитивных нарушений и изменений нейроархитектоники сетчатки у пациентов с БА и глаукомой позволяет предположить наличие общих патогенетических механизмов этих заболеваний.

Всем пациентам с деменцией необходимо проведение оптической когерентной томографии сетчатки, которая позволит достоверно оценить структурно-функциональные параметры сетчатки и зрительного нерва и разграничить нейродегенеративный и сосудистый характер развития когнитивного снижения. В группе БА наиболее информативными показателями являются параметры перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (верхний и нижний височные квадранты) и внутренние слои сетчатки в макулярной области (перифовеальная область верхнего и нижнего квадрантов сетчатки), а также индекс глобальных потерь в макулярной области ганглиозного слоя и внутреннего плексиформного слоя. В группе СоД наиболее информативными были показатели толщины сетчатки в фовеальной области, слоя ганглиозных клеток сетчатки и плексиформного слоя сетчатки. Своевременная коррекция когнитивных и офтальмологических нарушений способствует улучшению качества жизни пациентов, снижению инвалидизации, что экономически выгодно государству.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей отделений неврологии ГБУЗ «ГКБ №1 им Н. И. Пирогова» ДЗМ. Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях клинических ординаторов, аспирантов и курсантов ФДПО на кафедре неврологии,

нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1) У больных с открытоугольной глаукомой превалировали зрительно-пространственные нарушения, речевые нарушения, в виде снижения семантической речевой активности при сохранной фонетической, нарушения памяти по гиппокамальному типу. Когнитивные нарушения были выявлены у 50% пациентов с открытоугольной глаукомой.

2) У пациентов с БА достоверно чаще, чем у больных СоД, наблюдалась сопутствующая офтальмологическая патология в виде глаукомы, псевдоэкзофолиативного синдрома, возрастной макулярной дегенерации. У больных с сочетанием БА и офтальмологической патологии отмечен более выраженный когнитивный дефицит.

3) По результатам оптической когерентной томографии при БА и глаукоме изменения сетчатки наблюдаются в перифовеальной области в верхнем и нижнем квадрантах, а при СоД - в фовеальной (центральной) области сетчатки, что может рассматриваться как потенциальный биомаркер нейродегенеративного поражения.

4) При проведении корреляционного анализа у больных с БА выявлена связь между выраженностью когнитивного дефицита и толщиной перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в височной области, перифовеальной области верхнего и нижнего квадрантов сетчатки, слоя ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного слоя. У больных с СоД выраженность когнитивных нарушений коррелировала с толщиной сетчатки в фовеальной области и внутреннего плексиформного слоя.

5) Выявлены схожие когнитивные нарушения и изменения нейроархитектоники сетчатки при глаукоме и болезни Альцгеймера.

Апробация работы

Материалы работы доложены и обсуждены: на международном конгрессе, посвященном Всемирному Дню Инсульта (2018г., Москва), XI Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (2019г., Санкт-Петербург).

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №37 от 25.06.2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ: из них 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно подготовлен план работы, сформулирована гипотеза цели и задачи научного исследования, сформулированы критерии отбора пациентов в проведенном исследовании. Лично проведен сбор клинико-anamnestических данных; подробный неврологический осмотр; нейропсихологическое тестирование по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), батарее тестов для оценки лобной дисфункции (FAB), тесту рисования часов, тесту копирования часов, тесту на семантическую речевую активность, тесту на фонетическую речевую активность; анализ инструментальных данных у 132 пациентов. Автором самостоятельно выполнена математико-статистическая обработка полученной информации и научное обобщение результатов, сформулирована научная концепция, выводы и практические рекомендации. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлены слайды для апробации и защиты.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 152 страницах, включает: введение, обзор литературы, описание материала и методов, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический список содержит 244 источника (91 отечественный и 153 зарубежных). Работа иллюстрирована 2 схемами, 26 таблицами и 26 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования

Наше исследование проводилось на клинических базах ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова Департамента Здравоохранения г. Москвы и ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России. В период с 2016 по 2019 год было обследовано 132 человека. Для набора пациентов использовались критерии включения и исключения из исследования.

Критерии включения: наличие диагноза БА, СоД, глаукома, установленного по соответствующим критериям; возраст пациентов от 40 до 90 лет; сохранное сознание и способность понять и дать информированное согласие.

Неврологические критерии исключения для всех трех групп: нарушение сознания и поведения; грубые двигательные и/или сенсорные нарушения; наличие клинически значимых других неврологических заболеваний; психические заболевания; наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации и грубые нарушения слуха.

Офтальмологические критерии исключения для всех трех групп: острота зрения $<0,6$; повышенное внутриглазное давление на момент обследования; зрелая или почти зрелая катаракта; тяжелая сопутствующая офтальмологическая патология.

После исключения пациентов по неврологическим и офтальмологическим критериям исключения, когорта пациентов составила 90 человек и были сформированы 3 группы больных с СоД, БА и глаукомой. Диагноз БА и СоД был подтвержден нейровизуализационными данными: результатами компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В первую группу вошли 30 пациентов (57 глаз) с диагнозом БА, в соответствии с международными диагностическими критериями NINDS-ADRDA. Медиана возраста данной группы пациентов составила 65 [61; 67] лет.

Вторую группу составили также 30 человек (60 глаз) с диагнозом СоД, в соответствии с международными диагностическими критериями NINDS-AIREN. Медиана возраста больных составила 66 [60; 69] лет.

Хотелось бы отметить, что у пациентов этих двух групп по данным анамнеза и при рутинном осмотре офтальмолога офтальмологической патологии не было выявлено.

В третью группу вошли 30 пациентов (52 глаза), наблюдающихся в отделении глаукомы в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ, с диагнозом открытоугольная глаукома. При рутинном осмотре невролога при поступлении в отделение глаукомы неврологической патологии выявлено не было. Медиана возраста данной группы пациентов составила 70 [62; 76] лет.

Методы исследования

Всем пациентам проводилось неврологическое и офтальмологическое обследование, анализировались анамнестические данные пациента с уточнением информации о перенесенных ранее заболеваниях и развитии настоящего заболевания.

Клинико-неврологическое обследование проводилось по схеме, принятой на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики РНИМУ им.Н.И. Пирогова [Е.И. Гусев с соавт., 1988].

Нейропсихологическое исследование включало: Краткую шкалу оценки психического статуса – MMSE [Folstein M.F. et al., 1975]; Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций – MoCA [Nasreddine Z. S. et al., 2005]; Батарю исследования лобной дисфункции - FAB [Dubois V., et al., 2000]; тест рисования часов; тест копирования часов; тест на семантическую речевую активность; тест на фонетическую речевую активность.

Комплекс офтальмологических исследований включал: визометрию, проводили с помощью таблиц Сивцева без коррекции и с коррекцией очковыми линзами из стандартных наборов; определение рефракции определяли на авторефрактометре RK600 (Reichert, США); измерение внутриглазного давления проводилось на бесконтактном тонометре AT555 (США); исследование переднего отрезка глаза и глазного дна проводилось при помощи щелевой лампы SL-105 (Carl Zeiss) с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана и асферической линзы OCULAR Instruments 60 D Ultra Mag (США); исследование спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) проводилось с помощью оптического когерентного томографа высокого разрешения «ОСТ Spectralis» производства компании Heidelberg Engineering (Германия) в области диска зрительного нерва (протоколы RNFL Thickness и BMO Rim Analysis) и макулы (протокол GCC).

Статистическая обработка данных.

Статистический анализ выполняли в программе IBM SPSS Statistics v25 (IBM corp., USA). Для качественных переменных рассчитывали абсолютные и относительные (в %) частоты, сравнение частот в двух и более группах проводили с помощью критериев Хи-квадрат и точного критерия Фишера (в случае ожидаемых частот менее 5). Для количественных и порядковых переменных рассчитывали медиану и квартили (Me [Q1; Q3]), сравнение количественных данных проводили с помощью критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса (с апостериорными попарными сравнениями критерием Данна). Статистически значимым признавали уровень вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

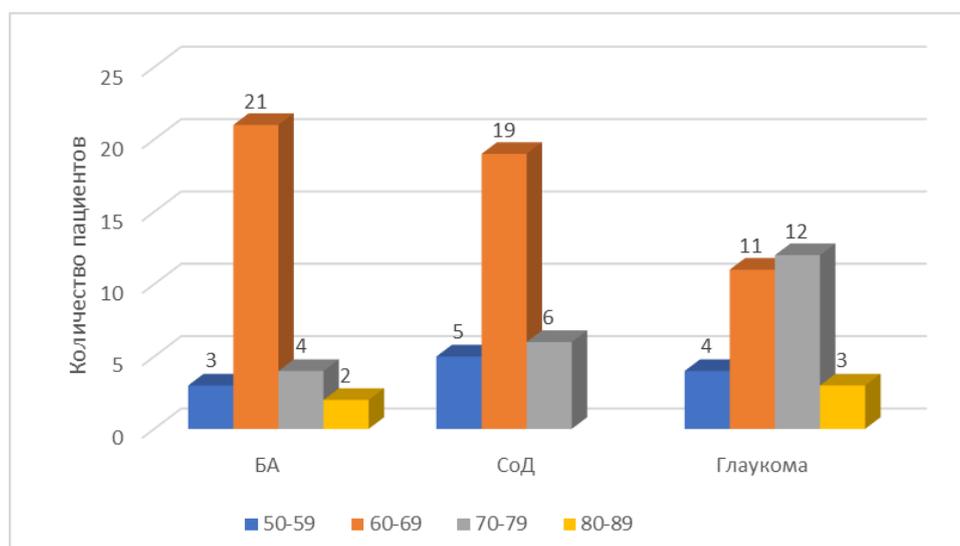
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка неврологического и нейропсихологического статуса пациентов с сосудистой деменцией, болезнью Альцгеймера, глаукомой

При повозрастном распределении групп пациенты с глаукомой характеризовались наиболее широким возрастным диапазоном от 60 до 79 лет, тогда как большинство пациентов с БА и СоД соответствовали возрастной группе 60 - 69 лет (рис. 1). При сопоставлении трех групп значимых статистических различий по полу и возрасту не было выявлено ($p > 0,05$). В нашем исследовании число женщин в группах БА, СоД преобладало над мужчинами.

Рисунок 1.

Повозрастное распределение пациентов в группах БА, СоД и глаукомы.



Большинство пациентов, из трех групп, имели высшее образование: в группе БА – 46,6%, СоД – 53,3%, глаукомы – 76,6%. Занимались умственным трудом в ходе своей трудовой деятельности 70% пациентов из группы БА, 76,2% и 90% пациентов из групп СоД и глаукомы соответственно. Это позволило говорить о сопоставимости групп по исходному социально-экономическому статусу.

Достоверно чаще пациенты из группы СоД страдали АГ и имели отягощенный наследственный анамнез по цереброваскулярной патологии ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение факторов риска в группах БА, СоД и глаукомы.

Фактор риска	А БА n (%)	В СоД n (%)	С Глаукома n (%)	Значение P ¹	Попарные различия ²
АГ	13 (43,3)	30* (100%)	17 (56,6)	$p < 0,05$	А - В; В - С
Сахарный диабет	7 (24,1)	6 (20,0)	7 (24,1)	$p > 0,05$	-
Наследственная отягощенность	3 (10)	19* (63,3%)	7 (23,3)	$p < 0,05$	А - В; В - С
Инсульт в анамнезе	-	23 (76,6)	-	-	-
Курение	11 (36,6)	9 (30)	13 (43,3)	$p > 0,05$	-
Злоупотребление алкоголем	-	5 (16,6)	3 (10)	$p > 0,05$	-

¹ - критерий Крускала – Уоллиса; ² – критерий Данна.

В клинике неврологических нарушений у пациентов с СоД преобладала очаговая неврологическая симптоматика. Достоверно чаще наблюдались различные проявления пирамидного синдрома (83,3%), псевдобульбарного синдрома (чаще проявлялся дизартрией (66%)), нарушения ходьбы в виде лобной дисбазии (40%), постуральная неустойчивость (33,3%) ($p < 0,05$). Нами не обнаружено корреляционной связи пирамидного синдрома и лобной дисбазии с полом и возрастом пациентов. Так же достоверно чаще наблюдался цефалгический синдром (76,6%), который превалировал у мужчин ($r = 0,18$; $p < 0,05$).

При проведении клинико-неврологического исследования у пациентов с БА, нами выявлено нарушение ходьбы в виде лобной дисбазии в 13,4% случаев, в 20 % случаев наблюдалась постуральная неустойчивости, в 6% случаев выявлялось

нарушение речи в виде дизартрии, данные нарушения были характерны для пациентов с тяжелой деменцией.

Клиника неврологических нарушений при глаукоме характеризовалась полиморфизмом, ведущим синдромом являлся цефалгический, который наблюдался в 60% случаев, и имел характер головной боли напряжения, которая однако не сопровождалась тошнотой, рвотой и не усиливалась на фоне физической и психоэмоциональной активности. У одного пациента (3,3%) было выявлено нарушение ходьбы в виде лобной дисбазии, в 13,3% - постуральная неустойчивость и в 10% - дизартрия. Таким образом, неврологическая симптоматика в группах БА и глаукома схожа и характеризовалась полиморфизмом, клинические проявления отражали мозаичность распространённости дегенеративного процесса, очаговой неврологической симптоматики в данных группах выявлено не было.

У пациентов трех групп проводилась количественная и качественная оценка когнитивного статуса, которая отображена в таблице 2.

Пациенты с БА имели статистически значимо меньший балл по всем когнитивным шкалам по сравнению с группой СоД и глаукомы ($p < 0,001$) (табл.2). Пациенты группы СоД так же имели статистически достоверно меньший балл по всем когнитивным шкалам, чем пациенты из группы глаукомы ($p < 0,001$).

Таблица 2.

Результаты когнитивных тестов в группах БА, СоД и глаукома.

Шкала	А БА, n=30, балл	В СоД, n=30, балл	С Глаукома, n=30, балл	Значение p ¹	Попарные различия ²
MoCa	19,5 [12; 22]	20 [18; 24]	24 [22; 26]	<0,001	А-С, В-С
FAB	9 [9; 11]	11 [10; 11]	14,5 [12; 16]	<0,001	А-С, В-С
MMSE	14 [10; 18]	22 [19; 23]	26 [24; 28]	<0,001	А-С, В-С
Тест копирования часов	6 [4; 6]	7 [6; 8]	9 [7; 10]	<0,001	А-С, В-С
Тест рисования часов	4 [3; 5]	6 [5; 6]	8 [4; 9]	<0,001	А-С, А-В
Семантическая речевая активность	9,5 [7; 10]	11 [11; 12]	13 [11; 14]	< 0,001	А-С, В-С
Фонетическая речевая активность	8 [6; 9]	9,5 [9; 10]	11 [9; 13]	< 0,001	А-С, В-С

¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса; ² – критерий Данна.

По результатам когнитивного обследования группа СоД характеризовалась выраженными дизрегуляторными нарушениями, снижением фонетической речевой активности, нарушением зрительно-пространственных функций при относительно сохранной памяти.

У пациентов из группы БА обращали на себя внимание мнестические расстройства по гиппокампальному типу. Так же наблюдалось снижение как семантических, так и фонетических речевых ассоциаций. Зрительно-пространственные нарушения в группе БА проявлялись в виде затруднения в тестах рисования и копирования часов.

При проведении нейропсихологического тестирования в группе глаукомы преобладали зрительно-пространственные нарушения, которые проявлялись трудностью рисования и копирования часов. У большинства пациентов данной группы наблюдались речевые нарушения, затрагивающий такой аспект как семантическую вербальную беглость. Так же в данной группе выявлялись нарушения памяти по гиппокампальному типу, при предоставлении пациенту категориальных подсказок и подсказок с множеством выбора воспроизведение не улучшалось, что свидетельствует о неэффективности семантического кодирования памяти.

По результатам когнитивного обследования больных можно сделать вывод о схожей структуре когнитивного дефицита у пациентов с БА и глаукомой.

Выраженность когнитивного дефицита в группе БА

Таблица 3.

Выраженность когнитивного дефицита у пациентов с БА.

Степень тяжести деменции	MMSE			MoCA		
	Балл	n	%	Балл	n	%
Легкая	23-19	6	20	0-25	30	100%
Умеренная	18-10	17	56,7			
Тяжелая	9-0	7	23,3			

В обследованной выборке больных БА, при оценке шкалы MMSE преобладала деменция умеренной степени тяжести (56,7%), легкая и тяжелая степень деменции наблюдалась у 20% и 23,3% больных соответственно (табл.3).

При сопоставлении выраженности когнитивного дефицита с полом, нужно отметить, что в нашей выборке женщины статистически чаще страдали деменцией средней степени ($p < 0,05$).

Выраженность когнитивного дефицита в группе глаукомы

Таблица 4.

Выраженность когнитивного дефицита у пациентов с глаукомой.

Степень когнитивного снижения		MMSE			MoCa			FAB		
		Балл	n	%	Балл	n	%	Балл	n	%
Норма		28-30	11	36,7	26-30	11	36,7	16-18	12	40
УКН		27-24	11	36,7	0-25	19	63,3	12-15	14	46,7
Деменция	легкие	23-19	8	26,7				0-11	4	13,3
	средние	18-10	-	-						
	тяжелые	9-0	-	-						

У больных глаукомой по данным шкалы MoCA были выявлены умеренные когнитивные нарушения у 63,3%, остальные 36,7% соответствовали норме (табл.4). При оценке по шкале MMSE нормальные когнитивные функции наблюдались в 36,7%, умеренные когнитивные нарушения - в 36,7% и легкая степень деменции - в 26,7%. По шкале FAB выраженный когнитивный дефицит наблюдался в 13,3%, умеренный - в 46,7% и норма - в 40% случаев. Следует отметить, что ранее когнитивные нарушения у данной когорты пациентов не были диагностированы.

Статистически достоверно выявлено, что женщины чаще страдают данным заболеванием, но корреляций пола и возраста пациентов с выраженностью когнитивного дефицита не было получено.

Выраженность когнитивного дефицита в группе СоД

Таблица 5.

Выраженность когнитивного дефицита у пациентов с СоД.

Степень тяжести деменции	MMSE		MoCa		FAB	
	n	%	n	%	n	%
Легкая	23	76,7	30	100	30	100
Средняя	6	20,0				
Тяжелая	1	3,3				

По шкале MMSE у больных СоД была выявлена деменция в 100% случаях, по степени тяжести пациенты разделились следующим образом: 76,7% имели легкую, 20% - среднюю, 3,3% - тяжелую степени тяжести. При оценке лобных функций выраженная лобная дисфункция наблюдалась в 100% случаев (30 человек) (табл.5).

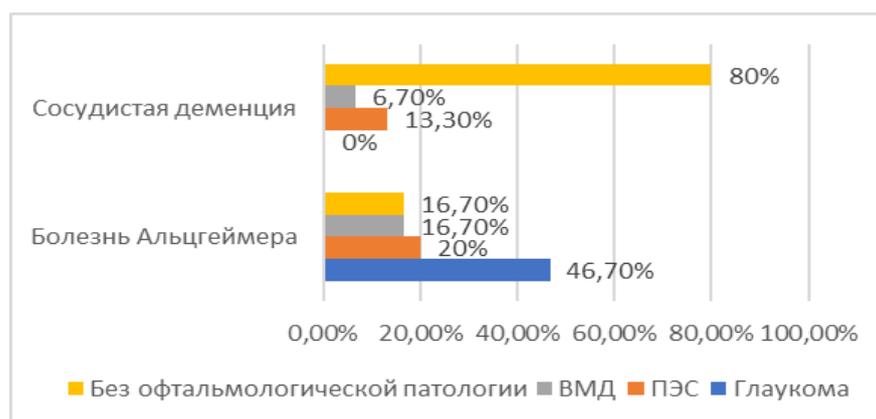
Выявлена корреляционная взаимосвязь возраста с результатами по шкале MMSE, MoCA, FAB ($r = -0,026$ до $-0,382$; $p < 0,001$) у больных с СоД. Более старшие пациенты были ассоциированы с худшими результатами тестов.

Частота геронтоофтальмологических заболеваний у пациентов с БА и СоД

По результатам проведенного комплексного офтальмологического обследования была выявлена значимая офтальмологическая патология (рис.2).

Рисунок 2.

Частота встречаемости офтальмологической патологии в группе БА и СоД.



Статистически чаще у пациентов в группе БА наблюдалась сопутствующая офтальмологическая патология в виде глаукомы - 46,7% случаев, ПЭС – 20%, ВМД – 16,7%. В группе СоД большинство (80%) пациентов не имели сопутствующую офтальмологическую патологию ($p < 0,001$).

Таблица 6.

Сравнение когнитивных нарушений у пациентов группы БА в зависимости от сопутствующего офтальмологического диагноза.

Шкала	А Глаукома, (n=14); балл	В ПЭС, (n=6); балл	С ВМД, (n=5); балл	Д Без офтальмологической патологии, (n=5); балл	Значение p^1	Попарные различия ²
MoCa	13 [11; 20]	17,5 [16; 20]	22 [21; 24]	22 [21; 23]	0,012	A-D
FAB	9 [8; 9]	9,5 [9; 10]	11 [11; 11]	11 [11; 11]	0,003	A-C; A-D
MMSE	9,5 [8; 13]	15,5 [12; 18]	18 [15; 19]	21 [20; 23]	<0,001	A-C; A-D
Тест рисования часов	4 [2; 4]	4 [4; 5]	4 [4; 5]	5 [5; 6]	0,052	-
Тест копирования часов	4,5 [3; 6]	6 [5; 6]	6 [5; 7]	6 [6; 7]	0,069	-
Семантическая речевая активность	7,5 [5; 9]	10 [10; 11]	10 [10; 10]	11 [10; 12]	0,013	-
Фонетическая речевая активность	6 [4; 7]	8 [7; 9]	9 [9; 9]	9 [9; 10]	0,007	A-D

¹ – критерий Крускала-Уоллиса; ² – группы, между которыми выявлены статистически значимые различия с помощью критерия Данна.

Сравнение когнитивных нарушений у пациентов группы БА в зависимости от сопутствующего офтальмологического диагноза показало следующее. В группе БА выявлены статистически значимые различия по шкале FAB, MoCa, MMSE, тесту на фонетическую речевую активность: достоверно меньший балл отмечен у пациентов с глаукомой (9 [8; 9] \ 13 [11; 20] \ 9,5 [8; 13] \ 6 [4; 7] баллов, соответственно) по сравнению с пациентами без офтальмологической патологии (11 [11; 11] \ 22 [21; 23] \ 21 [20; 23] \ 9 [9; 10] баллов, соответственно) ($p < 0,05$).

В целом, можно заключить, что пациенты с БА и глаукомой имеют более выраженный когнитивный дефицит, чем пациенты с БА, не имеющие

офтальмологической патологии, из чего можно сделать вывод, что глаукома либо усугубляет нейродегенеративные процессы головного мозга, либо является отражением более тяжелого течения нейродегенеративного поражения, распространяющегося и вне ЦНС.

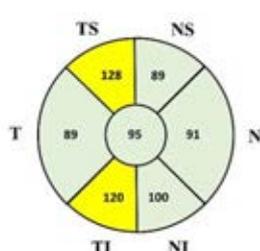
Изучение нейроархитектоники сетчатки

Результаты ОКТ в области диска зрительного нерва

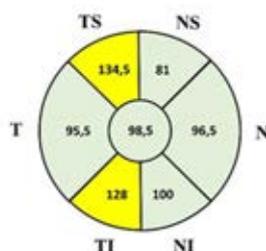
Статистических значимых различий ширины нейроретинального ободка по группам выявлено не было. В группе СоД толщина перипапиллярного слоя нервных волокон в верхнем и нижнем височных квадрантах была больше, чем в группах БА и глаукомы ($p < 0,05$)(рис.3).

Рисунок 3.

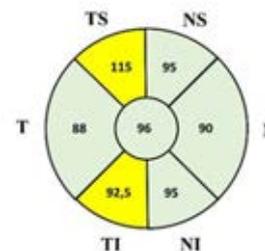
Сравнение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и глаукомой.



Группа БА



Группа СоД

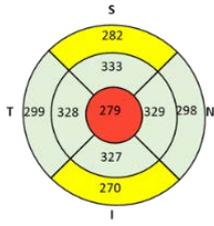


Группа глаукомы

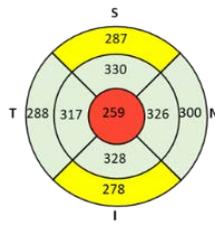
Результаты ОКТ в макулярной области.

По результатам ОКТ в макулярной области выявлено снижение толщины сетчатки и внутреннего плексиформного слоя в верхнем и нижнем квадрантах перифовеальной области (рис.4; рис.7), а так же снижение толщины нервных волокон, ганглиозного слоя в нижнем квадранте перифовеальной области (рис.5; рис.6) в группах БА и глаукома по сравнению с группой СоД ($p < 0,05$). В фовеальной области наблюдалось снижение толщины сетчатки, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки у больных СоД по сравнению с больными БА и глаукомой ($p < 0,05$)(рис.4,6,7).

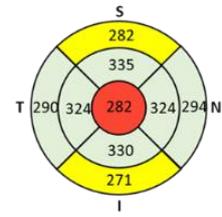
Рисунок 4. Толщина слоя сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Группа БА

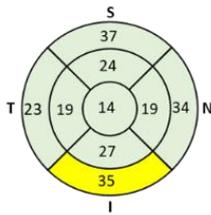


Группа СоД

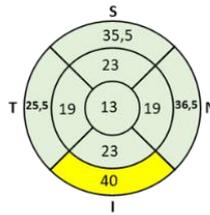


Группа глаукомы

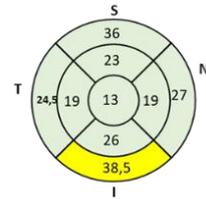
Рисунок 5. Толщина слоя нервных волокон сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Группа БА

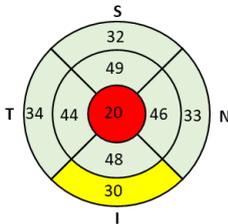


Группа СоД

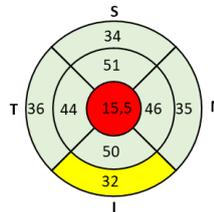


Группа глаукомы

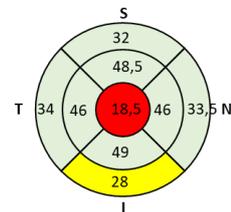
Рисунок 6. Толщина ганглиозного слоя сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Группа БА

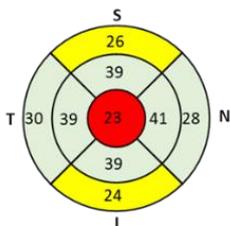


Группа СоД

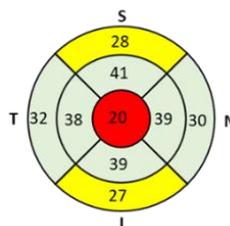


Группа глаукомы

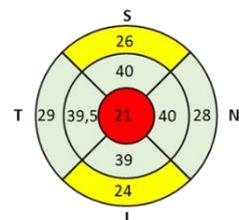
Рисунок 7. Толщина внутреннего плексиформного слоя сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Группа БА



Группа СоД



Группа глаукома

При БА дегенеративные изменения сетчатки наблюдались в перифовеальной области, а при СоД в фовеальной (центральной) области сетчатки.

ВЫВОДЫ

1) У пациентов с БА наиболее выраженными были мнестические расстройства по гиппокамальному типу и зрительно-пространственные нарушения. У пациентов с СоД на первый план выступали нарушения исполнительных функций. В группе открытоугольной глаукомы превалировали зрительно-пространственные нарушения, снижение семантической речевой активности при сохранной фонетической речевой активности, а также нарушения памяти по гиппокамальному типу.

2) У больных с открытоугольной глаукомой умеренные когнитивные нарушения отмечены более чем у половины (50%) пациентов.

3) У пациентов с БА чаще наблюдалась сопутствующая офтальмологическая патология в виде глаукомы (46,7% случаев), псевдоэкзофолиативного синдрома (20% случаев), возрастной макулярной дегенерации (16,7% случаев), в группе СоД большинство (80%) пациентов не имели сопутствующей офтальмологической патологии.

4) Пациенты БА, имеющие сопутствующую геронтоофтальмологическую патологию, имели более выраженные нарушения когнитивных функций по сравнению с больными без сопутствующей офтальмологической патологии. Наиболее значимые нарушения отмечались при сочетании БА и глаукомы, а также БА и ПЭС. У больных СоД подобная тенденция не отмечалась.

5) По результатам оптической когерентной томографии при БА и глаукоме изменения сетчатки наблюдаются в перифовеальной области в верхнем и нижнем квадрантах, а при сосудистой деменции процесс наблюдается в фовеальной (центральной) области сетчатки, что можно рассматривать как потенциальный биомаркер нейродегенеративного поражения.

6) При проведении корреляционного анализа у больных с БА выявлена связь между выраженностью когнитивного дефицита и толщиной перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в височной области, перифовеальной области верхнего и нижнего квадрантов сетчатки, слоя ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного слоя.

7) У больных с СоД выраженность когнитивных нарушений коррелировала с толщиной сетчатки в фовеальной области и внутреннего плексиформного слоя. У больных БА и глаукомой выявлена положительная корреляционная связь толщины слоев сетчатки с тестом на семантическую речевую активность.

8) Схожесть выявленных нейропсихологических нарушений и изменений нейроархитектоники сетчатки при глаукоме и болезни Альцгеймера позволяет предположить наличие общих патогенетических механизмов этих заболеваний.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного нами комплексного неврологического и офтальмологического анализа у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и глаукомой можно сформулировать следующие рекомендации практикующим врачам:

1. Пациентам с глаукомой следует проводить нейропсихологическое тестирование для раннего выявления когнитивных расстройств, назначения адекватной терапии и улучшения прогноза заболевания.

2. Включение в обследование пациентов с деменцией оптической когерентной томографии, которая позволяет достоверно оценить структурно-функциональные параметры сетчатки и зрительного нерва, позволит разграничить нейродегенеративный и сосудистый характер развития когнитивного снижения.

3. Наиболее информативными показателями по данным оптической когерентной томографии являются перипапиллярный слой нервных волокон в верхнем и нижнем височных квадрантах, толщина сетчатки, слоя ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного слоя и нервных волокон сетчатки в фовеальной области и нижнего квадранта перифовеальной области.

4. Всем больным с подозрением на болезнь Альцгеймера необходимо проведение расширенного офтальмологического обследования, в связи с высокой коморбидностью этого заболевания и офтальмологической патологии, в частности, глаукомой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Махнович, Е.В. Роль артериального давления в формировании когнитивных нарушений / А.Н. Боголепова, Е. А. Коваленко, Е.В. Махнович// **Медицинский алфавит**. Артериальная гипертензия - 2016. – Т.1 - №31. – С.11-14.
2. Махнович, Е.В. Современные подходы к терапии тревожных расстройств у пациентов пожилого возраста / А.Н. Боголепова, Е.В.Махнович, Е.А.Коваленко// **Медицинский совет** - 2017. - №1. – С. 60-64.
3. Махнович, Е.В. Перспективы диагностики болезни Альцгеймера с использованием оптической когерентной томографии / А.Н.Боголепова, Е.В. Махнович, А.Н.Журавлева// **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова** – 2017. № 119. – С. 112-117.
4. Махнович, Е.В. Зрительные нарушения и болезнь Альцгеймера / А.Н.Боголепова, Е.В. Махнович, А.Н.Журавлева // **Фарматека** - 2017. №19(352) - С. 31-36
5. Махнович, Е.В. Оптическая когерентная томография у больных с цереброваскулярной патологией. / А.Н.Боголепова, Е.В. Махнович, А.Н.Журавлева// **Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта**. Москва, 25-27 октября, 2017: сборник под редакцией Е. И. Гусева, А.Б. Гехт, М. Ю. Мартынова. - С. 589.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADI – Международная Альцгеймеровская ассоциация

FAB – батарея тестов лобной дисфункции

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

N – назальный сегмент

NI - нижне-назальный сегмент

NIA (National Institute of Aging) – Национальный институт старения

NINCDS – ADRDA - Американский национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств инсульта и Общество болезни Альцгеймера и ассоциированных расстройств

NINDS – AIREN – шкала национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциацией нейронаук

NS - верхне-назальный сегмент

T – темпоральный сегмент

TI - нижне-темпоральный сегмент

TS - толщина слоя нервных волокон верхне-темпорального сегмента

АГ – артериальная гипертензия

БА – болезнь Альцгеймера

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГКБ - городская клиническая больница

МКБ-10 - международная классификации болезней 10-го пересмотра

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОКТ – спектральная оптическая когерентная томография

ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром

СоД -сосудистая деменция