

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАХНОВИЧ ЕКАТЕРИНА ВЛАДИМИРОВНА
ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИЗМЕНЕНИЙ
НЕЙРОАРХИТЕКТониКИ СЕТЧАТКИ

14.01.11- Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Анна Николаевна Боголепова

Научный консультант:

К.М.Н.

Анастасия Николаевна Журавлева

Москва 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Актуальность проблемы.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Болезнь Альцгеймера - чума XXI века	12
1.2. Современное представление о сосудистой деменции.....	29
1.3 Геронтоофтальмологические заболевания и БА.....	37
1.4 Особенности ОКТ при когнитивных нарушениях	42
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Общая характеристика участников исследования и критерии отбора. 46	46
2.2. Методы обследования пациентов.....	52
2.3. Статистическая обработка данных.....	57
ГЛАВА 3 ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ, БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ГЛАУКОМОЙ.....	58
3.1. Результаты клинико-неврологического обследования пациентов.	58
3.2. Результаты нейропсихологического обследования больных	60
3.3. Выраженность когнитивного дефицита в группах БА, СоД, глаукома. 67	67
ГЛАВА 4. ЧАСТОТА ГЕРОНТООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ	71
4.1 Когнитивный статус пациентов с различными офтальмологическими заболеваниями	72
ГЛАВА 5 ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОАРХИТЕКТониКИ СЕТЧАТКИ.....	76
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	89
Выводы.....	100
Практические рекомендации.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Важной глобальной медицинской, социальной и экономической проблемой общественного здравоохранения является болезнь Альцгеймера (БА), которая занимает лидирующее место среди необратимых деменций. Во всем мире возрастает количество людей, страдающих деменцией, это связано не только с увеличением продолжительности жизни населения, но и истинным повышением заболеваемости. Всемирная организация здравоохранения оценила количество больных деменцией, и к марту 2015 года оно составило 47,5 млн. пациентов. К 2030 году предполагается увеличение числа больных почти в 2 раза, до 75,6 млн, а к 2050 году до 152 млн. [94]. В 2015 году было зарегистрировано 9,9 млн случаев с первично установленным диагнозом деменции. По результатам метаанализа 11 европейских стран, распространенность деменции в среднем составляет 6,4%, из них 4,4% БА и 1,6% сосудистая деменция (СоД) [181].

По данным международной Альцгеймеровской ассоциации (ADI) [94], БА является самой частой причиной слабоумия, развивающегося в пожилом и старческом возрасте и составляет 56,6%. Второе место среди причин необратимой деменции занимает сосудистая деменция, которая составляет 14,6%. В настоящее время БА и СоД охватывает пациентов, не достигших пенсионного возраста, что ставит перед врачом не только медицинские, но и целый ряд социальных вопросов, возникает проблема трудовой деятельности. Болезнь становится бременем не только для пациента, но и для семьи пациента, а в последствии и для общества в целом [4, 19, 20, 45, 56, 59, 84, 89].

Существующие клинические критерии БА и СоД, ориентированы на выраженные когнитивные нарушения, что лишает возможности диагностировать болезнь на додементных этапах, хотя развитие нейродегенеративных изменений головного мозга начинается до появления первых симптомов (признаков) заболевания [4, 5, 23, 25, 29, 44, 56, 63, 64, 84]. Очевидно, что наиболее эффективно, в том числе и с экономической точки зрения, начинать лечение на продромальном

этапе заболевания, это позволит предупредить или замедлить переход заболевания в клинически определяемую стадию, существенно отсрочить необходимость госпитализации и наступление инвалидизации пациента. В связи с этим возникает острая необходимость в ранней диагностике, поиска предикторов развития когнитивного дефицита и оценки динамики изменений на фоне лечения.

В последнее время работы современных исследователей посвящены сходству между геронтоофтальмологическими заболеваниями и БА [33]. Учитывая общность происхождения головного мозга и глаза, которые проходят одинаковый онто- и филогенетический путь развития, некоторые исследователи высказали предположение о том, что глаз может выступать в качестве «окна» для легкодоступных и неинвазивных методов изучения патологии головного мозга [109, 119, 198].

Кроме того, существует высокая коморбидность между патологией головного мозга и глаза. По данным Bauer A.U., частота встречаемости глаукомы у пациентов с БА составляет 25,9%, в то время как в популяции этот показатель равен 5,2% [105]. Предположение относительной общности этих двух патологических состояний подтверждается наличием дефектов поля зрения у пациентов с БА, которые напоминают картину глаукомного изменения зрительных функций [236].

Опубликовано большое количество данных об обнаружении маркеров нейродегенерации у больных БА на различных участках зрительного пути по результатам офтальмологических исследований, некоторые из которых обнаруживаются уже на предементной стадии [97, 139, 155, 170].

В последнее время особый интерес исследователей направлен на визуализацию нейронов, их немиелинизированные аксоны, а также ретинальные и хориоидальные сосуды с помощью спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ).

Все чаще ставится вопрос о диагностической ценности оптической когерентной томографии у пациентов с БА. Соотношение полученных результатов при проведении ОКТ пациентам с БА, СoД и глаукомой позволит лучше понять механизм нейродегенерации этих заболеваний. Можно предположить, что при

оценке параметров нейроархитектоники сетчатки и обнаружения определенного участка нейродегенерации у таких пациентов можно разработать неинвазивный, быстрый и экономически эффективный биомаркер.

Степень разработанности проблемы

Многие авторы как отечественные, так и зарубежные, большое внимание уделяют изучению взаимосвязи когнитивных нарушений и изменений нейроархитектоники сетчатки. Наиболее значимые исследования посвященные данной проблеме являются работы Гавриловой С. И., Еричева В.П., Ермилова В.В., Тиганова А.С. Анализ данной проблемы приведен и у зарубежных авторов таких как Bulut M., Alexopoulos P., Armstrong P.A., Ascaso F.S., Bambo M.P., Bayer A.U., Bauhan H.A., Berisha F., Blanks J.C., Chenng C.Y., Chiu K., Choi S.H., Curcio D.N., Danish – Meyer H.V., Frost S., Gao L. и др.

Необходимо исследовать особенности неврологического и когнитивного дефицита у пациентов с БА, СоД и глаукомой, оценить состояние нейроархитектоники сетчатки у пациентов с БА и СоД. Многие ученые проводили оценку состояния нейроархитектоники сетчатки у пациентов с БА, однако сравнивали данных пациентов с группой здоровых субъектов и результаты исследований достаточно противоречивы. Нами не найдено не одной работы, которые бы сопоставляли тяжесть и структуру когнитивного дефицита и изменений сетчатки по данным оптической когерентной томографии у больных с БА, СоД и глаукомой. В соответствии с вышеупомянутыми причинами разработка данной тематики является актуальной и высокоперспективной.

Цель работы: изучить особенности неврологического и когнитивного дефицита, а также взаимосвязь когнитивного дефицита и нейроархитектоники сетчатки при болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и глаукоме на основании оптической когерентной томографии.

Задачи работы:

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 у 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 работы

1. 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.

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

3. 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.

4. 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 наблюдается в фовеальной (центральной) области сетчатки.

5. 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, слое ганглиозных клеток и внутреннем плексиформном слое (верхнего и нижнего квадрантов). У больных с СoД выраженность когнитивных нарушений коррелировала с толщиной фовеальной области сетчатки и внутреннем плексиформном слое. Выявлена положительная корреляционная связь в группах БА и глаукомы толщины слоев сетчатки с тестом на семантическую речевую активность.

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

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, псевдоэкссфолиативный 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

перипапиллярный слой нервных волокон слой сетчатки (верхний и нижний височные квадранты) и внутренние слои сетчатки в макулярной области (перифовеальная область верхнего и нижнего квадрантов сетчатки, слоя нервных волокон, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя, а также индекс глобальных потерь ганглиозного слоя и внутреннего плексиформного слоя). В группе СоД наиболее информативные показатели толщины слоя фовеальной области сетчатки, ганглиозных клеток сетчатки и плексиформного слоя сетчатки. Своевременная коррекция когнитивных и офтальмологических нарушений способствует улучшению качества жизни пациентов, снижению инвалидизации, что экономически выгодно государству.

Реализация результатов работы

Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей отделений неврологии ГБУЗ «Городской клинической больницы №1 им Н.И. Пирогова ДЗМ». Результаты полученные в диссертационном исследовании используются в лекционном курсе, а так же на практических занятиях ординаторов и аспирантов, курсантов ФДПО на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Исследование включало комплексное неврологическое, нейропсихологическое и офтальмологическое обследование пациентов с БА, СоД и глаукомой. Исследование выполнялось с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка). Дизайн исследования: осмотр проводился пациентам с диагнозом БА, СоД и глаукома, каждому пациенту проводилась оценка неврологического и когнитивного статуса, комплексное офтальмологическое обследование с использованием ОКТ.

Положения, выносимые на защиту

1) У больных с открытоугольной глаукомой преобладали зрительно-пространственные нарушения, речевые нарушения, в виде снижения семантической речевой активности при сохранной фонетической, нарушения

памяти по гиппокампальному 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, псевдоэкссфолиативного 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 начинаются с перифовеальной области в верхнем и нижнем квадрантах, а при СоД - с 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 внутреннем плексиформном слое.

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

Степень достоверности обеспечивается репрезентативными выборками пациентов, формированием групп пациентов, объективными методами исследования, корректным применением современных математико-статистических методов обработки данных. Из системного анализа результатов выполненных исследований логически вытекают сформулированные в диссертации выводы, рекомендации и положения.

Апробация работы

Материалы работы доложены и обсуждены: на международном конгрессе, посвященном Всемирному Дню Инсульта (2018г., Москва), объединенном XI

Всероссийском съезде неврологов и IV Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (2019г., Санкт-Петербург).

Диссертационная работа 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 материалам диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ: из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором самостоятельно подготовлен план работы, сформулирована гипотеза, цели и задачи научного исследования, сформулированы критерии отбора пациентов. Лично проведен сбор клинико-амнестических данных; подробный неврологический осмотр; нейропсихологическое тестирование по шкалам оценки психического статуса (MMSE); Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB); тест рисования часов; тест копирования часов; тест на семантическую речевую активность; тест на фонетическую речевую активность; лабораторно-инструментальных данных у 132 пациентов. Автором самостоятельно выполнена математико-статистическая обработка полученной информации и научное обобщение результатов, сформулирована научная доктрина, 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 отечественных и 153 зарубежных). Работа иллюстрирована 2 схемами, 26 таблицами и 26 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Болезнь Альцгеймера - чума XXI века

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения деменция – это приобретенное глобальное нарушение всех высших корковых функций, включая способность решать проблемы повседневной жизни, память, выполнение сложных действий, адекватное применение социальных навыков, все аспекты общения и языка, а также контроль эмоциональных реакций при отсутствии изменения сознания [201].

В настоящее время деменция рассматривается как медико-социальная проблема современного общества, которая из-за высокой распространенности носит глобальный характер во всех развитых странах мира. Влияние данной патологии на качество жизни и здоровье пациентов настолько велико, что деменцию можно считать чумой XXI века. Ее общая распространенность в развитых странах составляет 5-10% среди лиц старше 65 лет [201].

К самым частым причинам когнитивного дефицита относят БА и СоД [10, 223, 226]. Распространенность БА удваивается каждые 4,3 года, а СоД – каждые 5,3 года [136].

Лидирующее место среди всех деменций занимает БА, которая представляет собой сложный нейродегенеративный процесс с многочисленными этиологическими факторами, характеризующийся постепенным малозаметным началом в пресенильном или старческом возрасте, неуклонным расстройством памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом.

БА составляет 60% от всех деменций. В развитых странах распространенность БА удваивается каждые 5 лет, в связи с увеличением количества пожилого населения. В опубликованных работах авторы подтверждают экспоненциальный характер роста показателей заболеваемости по мере увеличения возраста (в возрастной группе 75 лет — 4%, 80 лет — 8%, 85 лет — 16% и т.д.) [2, 13, 14, 17, 26, 91]. Ежегодно в мире регистрируется почти 9,9 млн. новых случаев

деменции, то есть каждые 4 секунды ставится диагноз БА. Средняя продолжительность жизни от начала заболевания составляет около 4,6 года. Риск смертности у больных с деменцией повышается в 2,5 раза [4, 6, 84, 85, 88, 19, 20, 56–59, 61, 63].

По данным эпидемиологических исследований частота встречаемости БА выше у женщин, чем у мужчин того же возраста [2, 13, 14, 17, 26, 91]. Возможно, это свидетельствует о большей частоте встречаемости среди мужчин церебральных заболеваний иной природы или является отражением большей продолжительности жизни женщин по сравнению с мужчинами.

По результатам большого количества исследований были определены факторы риска развития БА [10, 14, 15, 26, 46, 67, 91, 103, 167].

К ним относятся следующие:

- более старший возраст,
- наличие случаев болезни в семье,
- наличие патологического гена.

Активно изучаются генетические основы БА [15, 150, 151, 220, 223]. В настоящее время исследования привели к идентификации 4 патологических генов, ответственных за развитие семейных форм, 3 из них вызывают БА с началом в возрастной группе 40-60 лет:

- ген, кодирующий предшественник амилоидного белка (хромосома 21);
- пресенилин-1 (хромосома 14);
- пресенилин-2 (хромосома 1);
- ген, кодирующий аполипопротеин E-4 (хромосома 19).

Носители мутации гена, кодирующего предшественник амилоидного белка (хромосома 21), встречаются очень редко, всего 3-5% всех семей с пресенильным типом наследования. Наиболее высок риск развития заболевания (60-70% всех ранних (пресенильных) случаев семейных форм БА) у носителей гена, кодирующего предшественник амилоидного белка, - пресенилин - 1 и пресенилин - 2 [15]. Установлено, что ген, кодирующего предшественник амилоидного белка, - пресенилин – 2, в настоящее время обнаруживается только в итальянских семьях

и в семьях поволжских немцев и характеризуется неполной пенетрантностью. Ген, кодирующего предшественник амилоидного белка, - пресенилин – 1, характеризуется полной пенетрантностью и обязательно проявляется в возрасте 30-50 лет [15].

Носительство гена, кодирующего аполипопротеин E-4, связано с повышенным риском развития БА после 65 лет (сенильная форма). Данная мутация характеризуется менее значительной пенетрантностью: риск развития БА в течение жизни у носителей составляет 30 - 45%. Так, в возрастной группе 80-84 года заболеваемость в течение 1 года среди носителей гена аполипопротеина E-4 составляет 5,6%, в то время как у лиц без этого гена - 2,9% [150].

Не все генетические основы БА известны, в настоящее время продолжается поиск генов, ответственных за развитие данного заболевания, так как у некоторых пациентов с подтвержденным диагнозом не обнаруживается ни одной из указанных выше мутации. За последние годы обнаружено не менее 12 других генов, у которых установлены ассоциации с БА [15, 150].

Так же рассматриваются вероятные факторы риска:

- женский пол;
- депрессия в анамнезе;
- малоподвижный образ жизни;
- низкий уровень интеллектуальной деятельности в молодые и средние годы жизни;
- инсульты в анамнезе;
- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемия, гипергомоцистеинемия;
- абдоминальное ожирение;
- сахарный диабет 2 типа;
- черепно-мозговые травмы в анамнезе;
- заболевание щитовидной железы;
- поздний возраст матери при рождении ребенка.

Показано, что курение, длительное применение противовоспалительных нестероидных препаратов и эстрогенов, регулярное употребление алкоголя в небольших дозах могут снижать вероятность заболевания. Однако существует очень много противоречий, поэтому предполагаемые факторы риска и анти риска нуждаются в дополнительном изучении. Необходимо признать, что, несмотря на огромный объем накопленных знаний о данном заболевании, этиология подавляющего большинства случаев остается до сих пор неизвестной.

Классификация БА.

Ранее выделяли пресенильную и сенильную формы БА. Пресенильная форма характеризовалась началом заболевания до 65 лет, а сенильная форма - после 65 лет.

Однако, такое разделение являлось отражением прошлых лет, когда считали, что первичные дегенеративные деменции с началом в раннем и позднем возрасте представляют собой два разных заболевания. Пресенильную форму называли именно БА, а сенильную форму - сенильной деменцией альцгеймеровского типа или просто сенильной деменцией. В настоящее время, исходя из единства морфологии, пресенильную и сенильную форму деменции рассматривают как одно заболевание и обозначают термином «болезнь Альцгеймера». Тем не менее существуют клинические различия пресенильной и сенильной форм БА.

Пресенильная форма характеризуется более быстрым прогрессированием и ранним присоединением очаговых нарушений корковых функций, такие как афазии, апраксии и агнозии. В большинстве случаев можно проследить семейный анамнез заболевания.

Сенильная форма БА прогрессирует медленнее, нарушения памяти длительное время остаются главным симптомом, который сопровождается мягким диффузным когнитивным снижением, характерно более раннее снижение критики к своему состоянию, часто возникает спутанность сознания. Семейный анамнез обычно не прослеживается.

Таблица 1.1. Различия между пресенильной и сенильной формами БА.

	Пресенильная форма	Сенильная форма
Семейный анамнез	Часто	Редко
Клиническая картина	Нарушения памяти, выраженная афазия, апраксия, агнозия	Доминируют нарушения памяти
Прогрессирование заболевания	Быстрое	Медленное, возможны периоды стабилизации (плато)

Патогенетические механизмы БА.

В настоящее время большинство авторов рассматривают БА как генетически детерминированное заболевание со значительным влиянием факторов внешней среды на темпы реализации врожденной генетической программы.

В настоящее время выделяют несколько основных теорий патогенеза БА:

- Амилоидная теория
- Холинергическая теория
- Теория накопления нерастворимого тау-протеина
- Воспалительная теория

Амилоидная теория

Ведущее значение в патогенезе БА отводят мутации гена, кодирующего предшественник амилоидного белка. Данный белок закодирован в 21 хромосоме, от чего у лиц, страдающих синдромом Дауна, в старшем возрасте обнаруживают изменения в мозге, характерные для БА. Данный ген ответственен за увеличение продукции β -амилоида, из которого формируются амилоидные бляшки, так называемые сенильные. Сенильные бляшки являются одним из главных нейроморфологических маркеров заболевания. Предполагают, что скопление β -

амилоида, т.е. сенильные бляшки, которые располагаются в экстрацеллюлярных пространствах коры головного мозга, обладают нейротоксичностью.

Одна из гипотез, когда при активации накопления β -амилоида усиливается процесс перекисного окисления липидов, увеличивается количество свободных радикалов в нейрональных мембранах, наблюдается дегенерация нейронов, окружающих сенильные бляшки, в связи с чем возникает распространенная гибель нейронов [15]. Возможно и прямое действие β -амилоида на глиальные структуры. Была доказана в эксперименте на трансгенных мышах патогенетическая связь между накоплением β -амилоида и гибелью нейронов. Избирательная гибель нейронов наблюдалась именно в отделах мозга с наибольшим содержанием амилоидных бляшек [15, 91].

В настоящее время существует еще одна гипотеза, где ведущее значение придается нарушению метаболизма предшественника амилоидного белка. При нарушении его ферментативного расщепления во внеклеточном пространстве и стенке мелких сосудов в мозге накапливаются токсические нерастворимые фрагменты. Сначала возникает диффузный амилоидоз, а затем пептиды скапливаются в виде сенильных бляшек. Возможно, формирование сенильных бляшек является защитным механизмом головного мозга, который ограничивает нейротоксическое воздействие. Во многом благодаря этому механизму начальные стадии БА протекают бессимптомно и нет достоверной корреляции между числом сенильных бляшек и клинической симптоматикой [7, 8, 15, 60, 62, 157].

Холинергическая теория.

Понижение синтеза ацетилхолина считалось главной причиной заболевания. Однако позиции этой теории ослабли, после того как препараты, компенсирующие уровень ацетилхолина, не дали желаемого терапевтического эффекта.

Теория накопления нерастворимого тау-протеина

По мнению Н. Braak и Е. Braak возможно, более значимый процесс, вызывающий гибель нейронов и развитие деменции, является накопление нерастворимого тау-протеина внутри нейронов в форме сплетений фибрилл - нейрофибриллярных сплетений. При избыточном фосфорилировании тау-белка

возникают нарушения нейронального цитоскелета и аксонального транспорта. Образование нейрофибриллярных сплетений происходит на более поздних стадиях БА и свидетельствует о необратимом повреждении нейронов [15, 161]. Также было установлено, что имеется четкая последовательность в распространении нейрофибриллярной патологии от нижнемедиальных височных отделов на лимбические образования и далее на ассоциативные зоны коры больших полушарий головного мозга (Н. Braak и Е. Braak 1996). Эта распространенность нейрофибриллярной патологии четко соответствует последовательному развитию болезни от доклинических симптомов к мягкой и далее к умеренной и тяжелой деменции [15, 161].

Воспалительная теория.

В локальной воспалительной реакции активное участие принимают микроглиальные структуры, что приводит к повреждению не только нейронов, но и их дендритного аппарата. В нервной ткани при воспалении накапливаются цитокины, которые инициируют накопление β -амилоида. Имеются и дополнительные факторы, усугубляющие развитие заболевания, например, нарушение обмена глюкозы в нервной ткани, энергодефицит, усиление перекисного окисления, повреждение и недостаточность антиоксидантных систем нейронов, недостаточность ацетилхолиновой системы. В итоге все факторы ориентированы на одну цель: разрушение межнейрональных связей и гибель нервных клеток. Клиника и исход БА определяются именно этими нейродегенеративными изменениями.

В настоящее время основным механизмом патогенеза нейродегенеративных заболеваний считается **апоптоз** – запрограммированная гибель клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматической мембран без выхода ее содержимого в окружающую среду [87].

Рисунок 1.1. Апоптоз нейронов может запускаться несколькими путями [80].



Современный уровень знаний о молекулярных механизмах гибели нейрона при БА явно недостаточен для понимания всех аспектов патогенеза.

Клиническая картина БА.

Заболевание начинается исподволь, незаметно ни для пациента, ни для его родственников, обычно никто не может с уверенностью сказать, когда появились первые симптомы болезни. Berg L. выделял преклинический этап, так называемая сомнительная деменция, на данном этапе обнаруживаются лишь постоянная легкая забывчивость, неполное воспроизведение событий, небольшие затруднения в определении временных взаимоотношений и в мыслительных операциях, например, в определении сходства-различия [108]. Нередко нарушение памяти служит единственным когнитивным симптомом при сохранности критики, интеллекта и других высших психических функций, но может и отмечаться незначительное ухудшение в социальной и профессиональной сфере. На этом этапе больным, как правило, удается компенсировать имеющиеся у них расстройства.

Расстройство памяти в дебюте БА имеет специфическую характеристику, изолированно страдает эпизодическая память в большей степени на текущие

события, чем на отдаленные, при сохранности семантической памяти (общие знания и представления) и процедурной памяти (навыки, способность к обучению) – закон Рибо. При этом нарушение эпизодической памяти соответствует гиппокампальному типу мнестических расстройств, при котором наблюдается разница непосредственного и отсроченного воспроизведения; подсказки при воспроизведении не улучшают результаты, также пациенты испытывают затруднения не только при самостоятельном воспроизведении, но и в заданиях с множеством выбора, наблюдается нарушение избирательной памяти, когда больной пытается вспомнить, возможно, вплетение посторонних воспоминаний.

По мере прогрессирования болезни снижается критика к своему состоянию, пациенты начинают отрицать имеющийся у них дефект. Помимо прогрессирующих нарушений памяти, наблюдается нарушение пространственного гнозиса, праксиса и речи. Это отражается в вовлечение в патологический процесс теменных долей головного мозга. Зачастую пациенты не могут ориентироваться на местности вдали от дома (от хорошо знакомых мест), не узнают время по часам со стрелками, могут испытывать трудности различия правой и левой стороны.

Пространственные расстройства сопровождаются дискалькулией (нарушением счета). При раннем начале БА типичны нарушения речи, проявляющиеся прежде всего недостаточностью ее номинативной функции (аномия): пациенты не могут назвать показываемый предмет, хотя узнают его и могут объяснить его предназначение. Позже речь пациента становится беглой, но в связи с отсутствием существительных, речь становится бессодержательной, частично страдает обращенная речь, но при этом повторение отдельных слов и фраз за врачом не нарушено, то есть формируется клиническая картина транскортикальной сенсорной афазии.

По мере прогрессирования болезни меняется характер мнестических нарушений, присоединяются расстройства семантической и процедурной памяти, пациенты не могут припомнить не только недавние, но и отдаленные события жизни. Нарушения памяти вплоть до финальных стадий заболевания соответствуют правилу Рибо: чем раньше произошло событие, тем оно лучше

сохраняется в памяти. В поздней стадии присоединяются конфабуляции (ложные воспоминания) [7, 14, 22, 45, 58, 59, 62, 85].

Выделяют три степени тяжести БА: легкую, умеренную и тяжелую деменцию.

На стадии легкой деменции страдает когнитивная сфера, нарушения которой описаны выше. Может отмечаться тревога и депрессия различной выраженности. Пациент проживает самостоятельно, может себя обслуживать, ходить в ближайший магазин. Страдает профессиональная и социальная сфера, больной не может осуществлять финансовые операции и ориентироваться в малознакомой местности.

Стадия умеренной деменции характеризуется невозможностью проживать самостоятельно, больной нуждается в подсказках и напоминаниях при самообслуживании. Также на этой стадии отмечаются поведенческие нарушения, наиболее часто бред ущерба (пациенты подозревают родственников в воровстве, что родственники собираются сдать в дом инвалидов и т.д.). Весьма характерен бред «двойников», больной считает, что его близкого родственника подменили неким недоброжелателем. Предполагают, что в основе этого феномена лежит диссоциация между когнитивным и эмоциональным восприятием (пациент узнает своего близкого рационально, но не узнает эмоционально). Бредовые расстройства часто сопровождаются повышенной раздражительностью и агрессивностью, могут быть галлюцинации. Также отмечаются и другие поведенческие расстройства: неадекватное двигательное поведение (бесцельное перебирание вещей, хождение из угла в угол), синдром захода солнца (сонливость днем и психомоторное возбуждение ночью), изменение пищевого поведения (обжорство или анорексия, алкоголизм, гиперорализм, желание брать в рот различные вещи, постоянное жевание и т.д.), острая спутанность сознания (делирий).

Тяжелая деменция характеризуется прогрессирующей утратой бытовых навыков, трудностями и затем невозможностью самообслуживания. Такие пациенты нуждаются в постоянном постороннем уходе. Бред и другие поведенческие расстройства регрессируют из-за полной утраты когнитивных

функций. Постепенно утрачивается речь, контроль за тазовыми функциями, больной не может самостоятельно принять пищу.

При исследовании неврологического статуса на стадии тяжелой деменции определяются примитивные рефлекс (орального автоматизма, хватательные, феномен противодержания), у части пациентов наблюдаются миоклонии. Что интересно, вплоть до финальной стадии заболевания у пациентов отсутствует первичные двигательные и сенсорные расстройства, сохраняется возможность самостоятельно передвижения. Отсутствие выраженной очаговой неврологической симптоматики при БА объясняется тем, что первичные моторные и сенсорные зоны коры головного мозга страдают при этом заболевании в наименьшей степени и в последнюю очередь.

Зрительные нарушения при БА.

Отдельное внимание в настоящее время уделяется зрительным и зрительно-пространственным нарушениям у пациентов с БА, которые неблагоприятно сказываются на социальной адаптации пациентов. К ним относят нарушение пространственного ориентирования и понимание пропорций окружающих предметов, цветового восприятия, изменение контрастной чувствительности, распознавание лиц, восприятие движения, зрительные иллюзии и галлюцинации [54, 55, 97, 121, 122, 196].

В настоящее время ученые стали отдельно выделять зрительно-пространственную форму БА [142]. Одним из первых зрительных симптомов является ухудшение контрастной чувствительности, это подтверждается обнаруженными изменениями 19 поля по Бродману при аутопсийных исследованиях (зрительная ассоциативная кора) [65, 239].

При БА описан синдром Балинта, который характеризуется триадой симптомов: психическим параличом зрения, нарушением зрительного внимания, оптической атаксией. Первые два заключаются в неспособности больного смотреть в заданном направлении и воспринимать увиденное во всех деталях. Выявляют грубые нарушения рисования, письма и чтения, так же теряется восприятие удаленности предметов, те восприятие пространства. В результате у больного не

возникает общей картины окружающего мира, и он производит впечатление слепого, что является основой "оптической атаксии" [192].

Есть мнение, что на протяжении всего зрительного пути происходит селективное нейродегенеративное поражение М-популяции нейронов, с чем и связано нарушение контрастной чувствительности и неспособности распознавать движения при БА [239].

Были получены любопытные результаты работ по исследованию функции зрачка. Granholm установил, что после инстилляции тропикамида максимальная амплитуда сужения зрачка на свет была значительно ниже у пациентов с БА по сравнению с группой контроля [71]. К тому же, этот параметр коррелировал с тяжестью деменции. Необходимо отметить, что похожие результаты были получены при обследовании пациентов с СoД и болезнью Паркинсона [72].

По результатам исследований Idiaquez, в ответ на инстилляцию пилокарпина по сравнению со здоровыми людьми у пациентов с деменцией были обнаружены меньшая скорость расширения зрачка и снижение амплитуды темнового рефлекса [156]. Аномальные зрачковые реакции у пациентов БА можно объяснить нарушениями парасимпатической и симпатической нервной регуляции, характерными для данной патологии [18, 28, 71, 78, 115, 143, 216, 231].

Были проведены исследования, которые изучали особенности изменения полей зрения у пациентов с БА. В одной из работ сравнивали результаты периметрии у пациентов с БА и группы контроля, и было обнаружено снижение светочувствительности в центральной зоне, преимущественная локализация дефектов наблюдалась в нижней части поля зрения, при этом была обнаружена положительная корреляция с тяжестью деменции [95].

Зрительные нарушения, как правило, отражают повреждение нейронов зрительных путей мозга и недостаточность ацетилхолина в зрительной системе. Гистологические исследования выявляют наличие амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в зрительной коре у пациентов с доклинической стадией БА, возникающие до вовлечения гиппокампа и значимых когнитивных нарушений [188].

Первоначально изменения зрения считались исключительно следствием нейродегенерации в задней части зрительного пути. Однако исследования, проведенные как на экспериментальных моделях БА, так и на людях продемонстрировали, что нейродегенерация также имеет место в передней части зрительного пути с участием ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва.

Одной из первых работ было исследование D.R. Hinton и соавт. (1986), которые на аутопсийном материале обнаружили аксональную дегенерацию зрительного нерва у 8 из 10 человек, страдавших БА [154], сделав глаз потенциальным диагностическим органом для выявления патологических изменений БА. Изначально многочисленные исследования доказали вовлеченность зрительного пути в патологический процесс с преимущественным поражением ганглиозных клеток сетчатки и их волокон, которые играют ведущую роль в зрительной дисфункции у больных с БА [124, 126, 154, 207, 222]. При аутопсийных исследованиях обнаружено уменьшение количества ганглиозных клеток сетчатки в фовеальной и парафовеальной области на 25% у пациентов с БА тяжелой степени по сравнению с контрольной группой. Количество ганглиозных клеток сетчатки здорового человека достигает 1,5 миллионов, когда у пациентов с БА их популяция составляет не более 900 тысяч [111]. Но дополнительные исследования показали, что у пациентов с БА наблюдаются изменения в сетчатке и хориоидальной микроциркуляции [123], также был значительно снижен венозный кровоток сетчатки по сравнению с контролем [109].

Таким образом, в последнее время большое внимание уделяется структурным и функциональным изменениям в зрительном анализаторе при БА. По результатам морфологических исследований, обнаружены маркеры нейродегенерации на различных участках зрительного пути [51, 53–55].

Диагностические критерии БА

Долгое время общепризнанными диагностическими критериями БА оставались критерии NINCDS-ADRDA (Американский национальный институт неврологических и коммуникативных расстройств инсульта и Общество болезни

Альцгеймера и ассоциированных расстройств) от 1984 года, специфичность которых составляет около 86%.

Существующие критерии (МКБ-10, DSM-V, NINCDS–ADRDA) позволяют диагностировать БА только на стадии выраженных когнитивных нарушений, достигающих уровня деменции [127, 189]. Критерии NINCDS–ADRDA позволяют установить только возможный и вероятный диагноз заболевания, в то время как для достоверного диагноза необходимо наличие характерных патоморфологических изменений. Таким образом, достоверный диагноз БА до настоящего времени ставился только клинико-патоморфологически, то есть установление достоверного диагноза было возможно только по данным аутопсии или после проведения биопсии головного мозга, использование которой крайне ограничено.

Однако следует отметить, что указанные морфологические изменения, характерные для БА, не являются для нее патогномоничными. У лиц пожилого возраста, которые не имели при жизни нарушений когнитивных функций, могут обнаруживаться повреждения синапсов, амилоидные бляшки, нейрофибриллярные клубки [107, 169]. При этом число таких случаев достаточно велико. Установлено, что у 10–36% здоровых людей выявляются патоморфологические маркеры БА [227].

В связи с этим, группой экспертов американского Национального института старения (National Institute on Aging, NIA) и Альцгеймеровской ассоциации было предложено более четко разграничивать патоморфологические и патофизиологические процессы [159]. Было принято, что если прижизненно обнаруживаются типичные патофизиологические признаки, отражающие патоморфологические изменения альцгеймеровского типа, то можно диагностировать заболевание на ранних стадиях.

Совершенствование диагностики обусловлено активным внедрением в научную и повседневную клиническую практику новых лабораторных и нейровизуализационных методов. К ним относятся определение бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с F18-дезоксиглюкозой (ФДГ)

и лигандами амилоида (так называемое питтсбургское вещество – PIB), волнометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) [30, 114, 193, 227, 233].

В 2011 г. экспертами NIA в диагностическую схему введена формализация критериев диагностики различных стадий БА выделены: бессимптомная (доклиническая), преддементная (ранняя симптоматическая) и деменция. Установлены новые критерии как для клинической практики, так и для научных исследований с использованием биомаркеров [159].

На бессимптомной доклинической стадии использование биомаркеров является основополагающим для установления патофизиологических и нейропатологических изменений у пациентов с отсутствием симптомов или незначительной их выраженностью [95]. У больных отмечается некоторое снижение когнитивных функций, которые не достигают уровня умеренных когнитивных расстройств (УКР). Эту же доклиническую стадию диагностируют у лиц с носительством патологической изоформы гена apoE, а также у носителей аутосомно-доминантных мутаций. В этом случае группа пациентов становится достаточно гетерогенной, и прогноз для нее может различаться. В. Dubois и соавт. предложили выделять бессимптомные лица, имеющие риск развития БА и доклиническую БА. Первая группа – это пациенты с наличием биомаркеров альцгеймеровской патологии, у которых может и не развиться клиническая стадия, вторая – лица с носительством аутосомно-доминантных мутаций, что предполагает обязательное дальнейшее прогрессирование заболевания [128].

Вторая стадия БА, которая получила название преддементной, по сути, аналогична УКР. Предложено рассматривать УКР как синдром, имеющий клинические, когнитивные и функциональные характеристики [97, 203]. Разработаны 2 варианта критериев диагностики УКР на преддементной стадии БА – с использованием только клинических признаков и с дополнительным определением биомаркеров [66]. Специфичность диагностики повышают также данные о прогрессировании когнитивных нарушений, наличие генетических факторов развития БА [66]. Целесообразно дополнить критерии результатами лабораторных и инструментальных методов обследования. Для научных

исследований экспертами NIA предложено использовать с этой целью как биомаркеры бета-амилоида, так и признаки нейродегенерации, так как использование только одного биомаркера недостаточно специфично. Так, изменение уровня биомаркеров бета-амилоида может наблюдаться не только при БА, но и при амилоидной ангиопатии; изменение уровня тау-протеина часто встречается и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при прионовой патологии. В связи с этим предложено выделять следующие группы пациентов с УКР в зависимости от степени вероятности преддементной стадии БА [90]:

- низкая - отсутствие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации
- сомнительная - результаты исследования маркеров бета-амилоида и нейродегенерации малоинформативны
- средняя - наличие маркеров бета-амилоида или нейродегенерации
- высокая – наличие маркеров бета-амилоида и нейродегенерации.

При данном подходе появляется возможность более широкого использования методов функциональной нейровизуализации, позволяющей определить топографический паттерн изменений, характерный для различных нейродегенеративных заболеваний. Наряду с хорошо зарекомендовавшими себя волюметрической МРТ и ПЭТ с ФДГ можно использовать однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) [74–76, 109, 115, 128].

Для характеристики пациентов с УКР альцгеймеровского типа В. Dubois и М.Л. Albert [100] предлагают термин «продромальная БА» и следующие критерии ее диагностики: 1) нарушение эпизодической памяти «гиппокампального типа» (дефицит свободного запоминания, не улучшающегося при подсказке), не приводящее к тяжелому повреждению повседневной функциональной активности и недостаточное для установления деменции; 2) наличие биомаркеров, подтверждающих развитие альцгеймеровской патологии (снижение уровня бета-амилоида в ЦСЖ, отложение бета-амилоида по данным ПЭТ с лигандами амилоида).

Ориентированный на клинические критерии принцип, положенный в основу диагностики УКР, сохраняется в критериях NIA и для стадии деменции [133].

Общие критерии деменции (согласно NIA):

- Уменьшение возможности выполнять прежнюю работу или повседневные обязанности
- Снижение когнитивных функций по сравнению с предыдущим функциональным уровнем
- Когнитивные нарушения диагностируются на основании: а) информации, полученной от пациента и его близких; б) объективной оценки (беседа или нейропсихологическое тестирование, последнее необходимо, когда анамнез и оценка когнитивного статуса в рутинной беседе недостаточно информативны).
- Когнитивные и поведенческие нарушения затрагивают как минимум две сферы: память; регуляторные функции; зрительно-пространственную функцию; речь; изменения личности, поведения; нет бреда или большого психического расстройства.

Применение вышеописанных биомаркеров сталкивается с определенными трудностями: не установлены жесткие референтные значения биохимических показателей, недостаточно исследованы сроки от обнаружения положительного маркера до развития деменции, частые противоречия разных биомаркеров друг другу, инвазивность (необходимость забора ЦСЖ для биохимических маркеров, введение радиоактивных лигандов для ПЭТ), недостаточная специфичность [133]. Мультицентровое когортное исследование показало, что разные биомаркеры противоречат друг другу, это затрудняет диагностику и свидетельствует о необходимости дальнейших исследований [96]. В связи с этим очевидна потребность в новых неинвазивных методах диагностики нейродегенеративных заболеваний на ранних стадиях.

1.2. Современное представление о сосудистой деменции

В настоящее время сосудистая деменция рассматривается как вторая по частоте причина необратимой деменции у пациентов среднего и пожилого возраста. Сосудистая деменция (СоД) – это синдромокомплекс, состоящий из клинико–патоморфологических и клинико - патогенетических синдромов, возникающий при различных цереброваскулярных заболеваниях и характеризующийся множественным нарушением когнитивных функций, приводящим к социальной дезадаптации.

В МКБ-10 под СоД понимают стойкое ослабление интеллектуально-мнестических функций, вызванное структурным поражением головного мозга в результате нарушения его гемодинамики.

Первое описание СоД – прогрессирующее снижение когнитивных функций, сопровождавшееся частичным восстановлением двигательных функций (гемипареза) – было дано английским анатомом и врачом Thomas Willis в монографии «De Anima Brutorum» в 1672 году. Термин «сосудистая деменция» впервые был предложен V.Nachinski в 1994 году.

По современным данным, СоД занимает второе место после БА среди всех деменций. Истинная распространенность когнитивных нарушений, вызванных сосудистым поражением головного мозга, в настоящее время, носит приблизительный характер. По данным метаанализа 11 европейских стран, на долю СоД приходится примерно 15,8% случаев деменции [181]. Распространенность СоД увеличивается от 0,3% среди лиц 65-69 лет до 5,2% среди лиц 90 лет и старше.

Факторы риска СоД.

Установлены факторы риска СоД, которые условно можно разделить на немодифицированные, модифицированные, а также связанные непосредственно с очагом поражения.

К немодифицированным факторам риска относят:

- пожилой возраст;
- определенные расовые (этнические) характеристики;

- мужской пол;
- низкий уровень образования [234].

Также установлены генетические факторы развития СоД:

- аутосомно-доминантная наследственная церебральная геморрагия с амилоидозом;
- церебральная аутосомнодоминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL);
- наличие аполипопротеина EA (ApoE-e4) [218].

К модифицированным факторам риска СоД относят:

- инсульт;
- артериальную гипертензию (АГ);
- курение;
- инфаркт миокарда в анамнезе;
- сахарный диабет;
- дислипидемию;
- кардиальную патологию, особенно фибрилляцию предсердий;
- ожирение и др. [104, 112, 164, 173, 213, 237, 241, 242].

Наиболее значимыми факторами риска являются инсульт и артериальная гипертензия. В связи с этим выделяют различные типы СоД. Первый тип СоД, связанный с перенесенным инсультом (мультиинфарктная деменция, деменция вследствие инфарктов в «стратегических» областях, деменция после геморрагического инсульта) и второй тип СоД -безинсультный вариант (макро- и микроангиопатические), так же выделяют вариант, обусловленный нарушениями церебральной перфузии. Определение подтипа СоД не всегда возможно, из-за сходства неврологических и нейропсихологических проявлений и, скорее всего, обусловлено несовершенством существующих критериев [217].

Диагностические критерии СоД.

Для установления диагноза СоД по МКБ-10 необходимо наличие следующих критериев:

- деменция;
- гетерогенный (непропорциональный) когнитивный дефект (одни когнитивные сферы могут быть значительно нарушены, другие сохранены);
- очаговая неврологическая симптоматика (по меньшей мере одно из следующих проявлений: центральный гемипарез, одностороннее повышение глубоких рефлексов, патологические стопные рефлекссы, псевдобульбарный паралич);
- анамнестические, клинические или параклинические признаки выраженного цереброваскулярного заболевания, которое способно вызвать деменцию (инсульт в анамнезе, признаки церебрального инфаркта по данным компьютерной рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головы).

Согласно критериям Национального института неврологических заболеваний и инсульта и Международной ассоциации по исследованиям и образованию в области нейронаук (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences – NINDS-AIREN), диагноз СоД устанавливается при наличии [221]:

- 1) деменции;
- 2) клинических, анамнестических или нейровизуализационных признаков цереброваскулярного заболевания (перенесенных инсультов, транзиторных ишемических атак или «немых» инфарктов головного мозга); 3) временной связи между сосудистым поражением головного мозга и когнитивными нарушениями:

- развитие деменции в первые три – шесть месяцев после инсульта (за исключением подкоркового варианта сосудистой деменции);
- острая манифестация когнитивных нарушений или быстрое ухудшение когнитивных функций.

Так же существует ряд нейровизуализационных критериев СоД, составленных рабочей группой NINDS-AIREN [221]. К ним относятся:

1. инсульт в зоне кровоснабжения:

- передней мозговой артерии с двух сторон;
- задней мозговой артерии, включая парамедианные таламические инфаркты, поражение нижнемедиальной области височной доли;
- инсульт в ассоциативных областях (теменно-височной, височно-затылочной территории, включая угловую извилину) и зонах смежного кровоснабжения каротидных артерий (верхнелобных, теменных областях).

2. поражение мелких сосудов:

- лакуны в области базальных ганглиев и белого вещества лобной доли;
- выраженный перивентрикулярный лейкоареоз;
- двустороннее поражение в области зрительного бугра.

Дополнительно к вышеперечисленным радиологическим изменениям, связанным с деменцией, относят:

- инфаркты в доминантном полушарии;
- двусторонние полушарные инфаркты;
- лейкоэнцефалопатию, захватывающую по крайней мере четверть общего объема белого вещества головного мозга.

Патогенетические варианты СoД.

Так же, как этиологические факторы, патогенетические механизмы сосудистых когнитивных нарушений весьма разнообразны [91].

К причинам сосудистого поражения головного мозга относят:

- собственно сосудистые поражения (атеросклероз, артериолосклероз, амилоидная ангиопатия, васкулиты, патологическая извитость и аномалии сосудов);
- кардиальные нарушения (фибрилляция желудочков, эндокардит, кардиомиопатия, muralный тромбоз);
- патология системы крови (гемоглобинопатии, коагулопатии) и другие.

Механизмы повреждения головного мозга тоже могут быть обусловлены ишемией (острой – тромбоз или эмболия; хронической – гипоперфузия), нарушением гематоэнцефалического барьера, кровоизлиянием или аноксией.

Согласно классификации МКБ-10, выделяют следующие подтипы СоД:

- деменция с острым началом;
- мультиинфарктная деменция;
- субкортикальная деменция;
- смешанная кортикальная и субкортикальная;
- «неопределенные» формы сосудистой деменции.

В течение первого месяца (но не более трех месяцев) после первого или повторных инсультов развивается деменция с острым началом. Постепенное развитие деменции, в течение 3-6 месяцев после серии малых ишемических эпизодов в паренхиме головного мозга характерна для мультиинфарктной СоД. У пациентов с артериальной гипертензией и признаками (клинических и инструментальных) поражения глубинных отделов белого вещества полушария головного мозга развивается субкортикальная форма СоД, которая напоминает деменцию при БА. Разграничение деменции на кортикальную и субкортикальную является условным, так как патологические изменения затрагивают в той или иной степени как подкорковые отделы, так и корковые структуры.

Клинические проявления СоД.

Клинической особенностью СоД является многообразие нарушений в сочетании с несколькими неврологическими и нейрокогнитивными синдромами у пациента, возникает большое количество различных комбинаций (патогенетических и морфологических).

Для пациентов с СД характерно снижение когнитивных функций (памяти, внимания, мышления, ориентировки и др.), трудности при выполнении функций в повседневной жизни и быту (обслуживание себя, приготовление еды, покупки, заполнение финансовых документов, ориентировка в новой обстановке и др.), утрата социальных навыков, адекватной оценки своего заболевания. [91]. На начальном этапе СоД, в первую очередь страдает память и внимание, которые

неуклонно прогрессируют. Память нарушается как на прошлые, так и на текущие события, так же нарушения памяти проявляются при обучении в виде затруднения запоминания слов, визуальной информации, приобретение новых двигательных навыков, страдает активное воспроизведение информации. На более поздних стадиях развиваются нарушения абстрактного мышления и суждений. Так же значительно нарушаются функции произвольного внимания - концентрации, распределения, переключения. У больных СоД наблюдаются расстройства счетных функций, при прогрессировании заболевания достигающие степени акалькулии. Выявляются различные речевые расстройства, расстройства чтения и письма. У большого числа больных с СоД наблюдается эмоциональное недержание (слабодушие, насильственный плач), у части больных — депрессия [3, 4, 63, 5, 6, 19, 20, 23, 24, 44, 61].

Для СД характерным является флюктуирующий тип течения заболевания, присущи длительные периоды стабилизации и даже известного обратного развития мнестико-интеллектуальных нарушений, что часто коррелирует с состоянием мозгового кровотока.

Помимо когнитивных нарушений, у больных с СоД имеется очаговая неврологическая симптоматика, именно сочетание когнитивных и неврологических нарушений отличает СоД от БА.

Диагностика СоД.

Для обследования пациентов с СоД существует комплексный подход, который включает общий осмотр с оценкой неврологических симптомов, лабораторные исследования, инструментальные методы диагностики, методы структурной и функциональной нейровизуализации, нейрокогнитивное обследование.

Сбор жалоб и анамнеза в обязательном порядке должен предусматривать беседу как с пациентом, так и с лицами осуществляющих за ним уход. Тщательный неврологический осмотр выявляет симптомы, указывающие на очаговое поражение головного мозга. Нейрокогнитивное обследование позволяет оценить структуру и тяжесть когнитивного дефицита.

Большое внимание необходимо уделять оценке состояния сердечно-сосудистой системы, большое значение имеют результаты аускультации магистральных артерий головы, каротидные шумы [118].

Кроме того, пациентам необходимо биохимическое исследование крови, определение уровня липидов, глюкозы крови, исследование реологических и коагуляционных характеристик крови, проведение ЭКГ, а при наличии соответствующих показаний (порок сердца, аритмия) – Эхо-КГ и Холтеровского мониторирования. Необходимо проведение ультразвуковой доплерографии, которая позволяет оценить как экстра-, так и интрамозговой кровотоки [91].

Патоморфологические изменения, характерные для СоД, находят отражение и при прижизненных исследованиях больных с использованием современных методов нейровизуализации. При мультиинфарктной деменции инфаркты на томограммах выявляются как в сером, так и в белом веществе полушарий головного мозга, при субкортикальной СоД – преимущественно в белом веществе, как правило, в сочетании с расширением боковых желудочков. КТ и МРТ позволяют оценить церебральную атрофию практически с одинаковой точностью. Часто при нейровизуализационном исследовании выявляется лейкоареоз, который представляет собой гиподенсивные зоны. Выраженность этих изменений, так же, как и выраженность расширения желудочковой системы, коррелирует с тяжестью клинических расстройств.

Известно, что, кроме структурно-функциональных нарушений в мозге, страдают и органы-мишени, к которым относят коронарные сосуды сердца, миокард, сосуды почек, сосуды сетчатки, и их повреждение может вести к развитию гипертрофии левого желудочка, коронарной недостаточности, инфарктам миокарда, почечной недостаточности, ретинопатии сосудов сетчатки и снижению зрения [132, 144, 187]. Определенную информацию о состоянии сосудистой системы можно получить с помощью офтальмологических исследований.

Офтальмологические нарушения при СоД.

Микрососудистая сеть головного мозга и сетчатки имеют общее эмбриологическое происхождение, сходную морфологию и физиологию. При этом ретинальные сосуды более доступны для диагностики, чем сосуды головного мозга. За счет прозрачности сред глаза предоставляет уникальную возможность для проведения прямого и неинвазивного исследования, оценки сосудов головного мозга, так же возникает возможность косвенно судить о состоянии гемодинамики в многочисленных структурах зрительной системы, расположенных в головном мозге [50, 116, 197, 210].

Согласно литературным данным длительное повышение артериального давления приводит к ряду изменений сосудов сетчатки, проявляющихся генерализованным сужением артериол [144], а также ремоделированием артериальных сосудов с уменьшением внутреннего просвета [132], которые могут привести к уменьшению относительной площади сосудов. При этом отмечено, что изменения сосудов возникают до появления жалоб у пациента [50]. Было доказано значительное снижение когнитивных функций у лиц среднего возраста с признаками ретинопатических изменений (т.е. с признаками изменения сосудов сетчатки) [243].

В одной из работ с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) – ангиографии был оценен диаметр сосудов сетчатки у пациентов с БА и СоД, авторы обращают внимание, что результаты данной работы позволяют дифференцировать две наиболее частые формы деменции. Расширение венул сетчатки наблюдается при СоД, напротив при БА наблюдается уменьшение диаметра венул и общее обеднение микрососудистого русла сетчатки, уменьшение ветвистости сосудистого русла и извитости венул [162].

Можно предположить, что если у пациентов с деменцией возникают изменения сосудов в макулярной и перипапиллярной зонах сетчатки, по данным ОКТ- ангиографии, то и цитоархитектоника тоже должна изменяться. К сожалению, нами не найдено ни одной работы, которая бы оценивала

нейроархитектонику сетчатки у пациентов с СоД, что, конечно, представляет большой интерес.

1.3 Геронтоофтальмологические заболевания и БА

В последнее время большое количество работ посвящено сходству между геронтоофтальмологическими заболеваниями и БА [33]. Учитывая общность происхождения головного мозга и глаза, которые проходят одинаковый онто- и филогенетический путь развития, некоторые исследователи высказали предположение о том, что глаз может служить легкодоступным и неинвазивным методом изучения патологии головного мозга [109, 119, 200].

Многие исследователи обращают внимание на общие патогенетические механизмы БА и геронтоофтальмологических заболеваний, в частности, на амилоидную теорию развития данных заболеваний [15, 157, 176, 240]. В настоящее время амилоидозом называют группу заболеваний с большим разнообразием клинических проявлений, вызванных системным или локальным отложением в органах и тканях белка-амилоида [9, 36, 38, 81].

Среди локального амилоидоза отдельно выделяют амилоидоз глаз с преимущественным поражением его переднего или заднего отдела, морфогенез и клинические проявления которых различны [9, 36, 38, 81].

Клиническая картина амилоидоза глаза с преимущественным поражением **переднего отдела** проявляется псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС). ПЭС – это возраст-ассоциированный увеит, сопровождающийся избыточной продукцией и накоплением псевдоэксфолиативного материала в интра- и экстраокулярных тканях переднего сегмента глазного яблока. В популяции данным заболеванием чаще страдают женщины. ПЭС приводит к особой форме глаукомы и катаракте. Псевдоэксфолиативный материал накапливается в различных интраокулярных структурах, включая трабекулы, шлемов канал, все это ведет к нарушению оттока внутриглазной жидкости и развитию глаукомы [52, 73]. По данным академика А.П. Нестерова, ПЭС выявляется у 33,4% обследованных в возрастной группе 50-89 лет. Риск развития глаукомы у пациентов с ПЭС возрастает в 3 раза каждые 5-10 лет [73].

Есть данные о более высокой распространенности ПЭС среди пациентов с БА [160, 177], а также обнаружении амилоида в псевдоэксфолиативном материале [43]. В 2001 году были опубликованы результаты популяционного исследования, которые выявили положительную корреляцию БА с ПЭС [160, 177].

Локальный амилоидоз с преимущественным поражением **заднего отдела глаза** клинически проявляется возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [9, 38, 49, 70, 92, 183]. Большинство офтальмологов выделяют «влажную», или экссудативную, форму ВМД и «сухую», или неэкссудативную форму ВМД [1, 28, 49].

Основой проявления «сухой» формы ВМД являются атрофические изменения ткани дна глаза: дегенерация клеток пигментного эпителия сетчатки, уменьшение его количества, формирование друз, миграция пигмента, атрофия и склероз хориоидеи, утолщение мембраны Бруха [1, 28, 49]. В последнее время многие исследователи обращают внимание на присутствие амилоида в друзах, которые являются морфологическими спутниками ВМД [37, 183]. В результате проведения гистохимических и электронно-микроскопических исследований друз выявилось, что в 47% друзы имеют амилоидную природу и способствуют развитию или усугублению течения ВМД [34].

Описаны проявления системного амилоидоза, одним из которых является БА [77]. По результатам большого количества проведенных исследований биомаркеры БА (бета-амилоид и тау-белок) обнаруживаются не только в центральной нервной системе, но и в сетчатке и зрительном нерве [51, 68, 86].

Таблица 1.2. Проявления системного амилоидоза [200].

Белок амилоид	Белок предшественник	Клиническая форма амилоидоза
AA	SAA	Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Макла - Уэлса
AL	к-легкие цепи иммуноглобулинов	Амилоидоз при плазмоклеточных дискразиях – идиопатический, при миеломной болезни макроглобулинемии Вальдестрема
ATTR	Транстиретин	Семейная форма полинейропатического, кардиопатического и другого амилоидоза, системный старческий амилоидоз
Абета ₂ M	Бета ₂ - микроглобулин	Диализный амилоидоз
AGel	Гелсолин	Финская семейная амилоидная полинейропатия
AApoAI	Аполипопроеин А - I	Амилоидная полинейропатия (III типа, по van Allen, 1956)
AFib	Фибриноген	Амилоидная нефропатия
Абета	Бета - белок	Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Голандия)
APrPscr	Прионный белок	Болезнь Крейтцфельда – Якоба, болезнь Герстманна – Штраусслера - Шейнкера
AANF	Предсердный натрийуретический фактор	Изолированный амилоидоз предсердий
AIAPP	Амилин	Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме
ACal	Прокальцитонин	При медуллярном раке щитовидной железы
ACys	Цистатин С	Наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом (Исландия)

В экспериментальных моделях БА у крыс было обнаружено отложение β -амилоида в сетчатке и головном мозге [11, 12, 78]. Такие же результаты получил и В. Liu и соавт., которые подтвердили, отложение β -амилоидных бляшек в мозжечке, гиппокампе и коре, а также в сетчатке [78]. Отложения β – амилоидных бляшек сетчатки обнаруживают в ганглионарном и в внутреннем зернистом слое сетчатки, а также в слое фоторецепторов и пигментного эпителия.

Перед учеными встал вопрос о том, где первично откладывается амилоид в головном мозге или сетчатке. Koronyo-Namaoui задался данной целью и в экспериментальной работе при введении куркумы (флуорохрома, позволяющего обнаружить сенильные бляшки) доказал, что депозиты β -амилоида в сетчатке возникают раньше, чем в структурах головного мозга, что может являться предпосылкой для ранней диагностики БА [11, 79, 87].

Также были выполнены работы, подтверждающие наличие амилоида в хрусталике, доказанные в ходе гистологических исследований. Исследователи выявили корреляцию амилоидогенеза в головном мозге и хрусталике [135].

БА и глаукома

В современной литературе появляются работы, рассматривающие глаукому как заболевание, занимающее срединное положение между неврологической и офтальмологической патологией [148, 190, 244]. Есть наблюдения, что у пациентов с БА выше заболеваемость глаукомой (25,9 % против 5,2%) [166, 212, 239]. По данным Bauer, частота распространенности глаукомы у пациентов с БА составляет около 26%, когда в популяции она составляет около 6% [105]. В Дании была опубликована работа, опровергающая высокую коморбидность БА и глаукомы, в ходе ретроспективного анализа 69 историй болезни пациентов с диагнозом глаукома не было выявлено ни одного сопутствующего случая БА [101]. Противоречивость исследований можно объяснить сложностью диагностики глаукомы у пациентов с БА. «Золотым стандартом» диагностики глаукомы является статическая периметрия — это субъективный метод диагностики, требующий концентрации внимания в течение 15-20 минут, четкого понимания и

выполнения новой для пациента задачи, что затруднительно для пациентов с БА [39–41, 47, 48, 69]. Во-вторых, в большинстве случаев, у данной группы пациентов, выявляется синдром Балинта, характеризующийся неспособностью охватывать взором несколько объектов в поле зрения. Из-за этого результаты статической периметрии у пациентов с деменцией в большинстве случаев недостоверны. Помочь в дифференциальной диагностике глаукомы при БА могут объективные морфологические и физиологические методы, такие как ОКТ и электрофизиологические методы исследования глаза [31]. Есть экспериментальные данные о повышенном содержании β -амилоида в водянистой влаге при глаукоме [43, 160]. Этот белок вовлечен в процесс апоптоза ганглиозных клеток сетчатки, как при глаукоме, так и при БА [146].

Еще одной общей чертой глаукомы и БА являются общие точки приложения медикаментозной терапии. Антихолинэстеразные препараты (ривастигмин, донепезил, галантамин) являются первой линией медикаментозной терапии при БА, и параллельно они снижают внутриглазное давление [166]. В офтальмологии при глаукоме применяют ноотропные препараты, например, холина альфосцерат для защиты ганглиозных клеток сетчатки [31, 244].

БА и ВМД.

БА и ВМД являются заболеваниями со сходными факторами риска: старший возраст, нарушения липидного обмена, полиморфизм апополипротеина E.

Анализ частоты встречаемости сенильных бляшек при БА и ВМД позволил исследователям сделать вывод о том, что сочетание локальных форм амилоидоза характеризуется содружественным отложением β -амилоида не только в сосудах и веществе головного мозга, но и в сосудах хориоидеи и структурных элементах заднего отдела глаза с типичными для локальных форм старческого амилоидоза гистохимическими характеристиками [35, 119, 200]. В исследованиях на трансгенных мышах, как модели БА, были обнаружены β -амилоидные отложения в сетчатке [199, 208, 214]. Было выявлено, чем больше мутантных генов задействовано в модели, тем раньше появляются депозиты β -амилоида в сетчатке

[178, 208]. Многие авторы [34, 163] задаются вопросом, не является ли ВМД БА глаз? Данный вопрос в настоящее время остается открытым.

В результате исследований группе ученых из Школы медицины Вашингтонского университета в Сиэтле удалось получить потрясающие результаты: у пациентов, имеющих в анамнезе глаукому и ВМД, риск развития БА увеличивался на 50% [175].

1.4 Особенности ОКТ при когнитивных нарушениях.

В настоящее время клинический диагноз БА ставится на основании инвазивных и дорогостоящих методов, поэтому разные группы ученых задались целью выявить более чувствительные, менее инвазивные и дорогостоящие диагностические подходы для БА.

Одним из перспективных методов диагностики нейродегенеративных изменений является ОКТ глазного дна, позволяющая количественно и качественно оценивать степень истончения слоев сетчатки (In vivo определить толщину сетчатки и слоя перипапиллярных нервных волокон). Исследования больных БА продемонстрировали наличие изменений в диске зрительного нерва [232], потерю клеток сетчатки и истончение слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки [125, 205, 207]. Было обнаружено уменьшение толщины макулы [137].

Р.К. Iseri и соавт. [158] с помощью ОКТ выявили достоверно истончение макулы по 6 параметрам из 9 ($p < 0,05$). При этом получена достоверная корреляция между тотальным объемом макулы и общим баллом по шкале MMSE. Было показано уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки в области макулы у пациентов с БА и когнитивными нарушениями [180]. Однако попытка проследить связь между истончением слоя ганглиозных клеток сетчатки и более низким объемом серого вещества у пациентов без деменции продемонстрировала неоднозначные результаты, выявив зависимость только для лиц с сохранным когнитивным статусом.

Есть данные исследований ОКТ о наибольшем поражении внутренних сегментов, включая фовеа [123]. Это подтверждается данными J.C. Blanks и соавт.,

показавшими снижение до 25% числа клеток в ганглиозном слое в области фовеа и парафовеолярной области при БА [111].

Именно истончение перипапиллярного слоя нервных волокон вызывает наибольший интерес для исследователей, т.к. этот слой состоит из аксонов ганглиозных нейронов, которые формируют зрительный нерв. Большинство работ обнаруживает истончение сетчатки уже на ранних стадиях БА при отсутствии изменения поля и остроты зрения [158, 205, 222].

Было проведено сравнительное проспективное исследование случай–контроль толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) по данным ОКТ у 40 больных БА (средний возраст – $75,02 \pm 6,34$ года) и 40 здоровых пожилых лиц, сопоставимых по полу и возрасту [145]. Средняя толщина RNFL составляла $84 \pm 7,0$ мкм у пациентов с БА и $107 \pm 6,3$ мкм у здоровых субъектов ($p < 0,001$). Было получено достоверное снижение толщины RNFL у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами [102]. Это было подтверждено и в других работах [125, 158, 186, 205, 224]. Также было доказано, что истончение RNFL происходит еще до повреждения гиппокампа [152]. В противовес этому было опубликовано исследование, доказывающее, что толщина RNFL уменьшается и при нормальном старении [230]. Исследователи пришли к выводу, что действительно при старении истончается RNFL, но по сравнению со здоровыми субъектами у пациентов с БА происходит более выраженное истончение данного слоя, так же было доказано еще более выраженные изменения возникают у пациентов с БА, не получавших лечение [153].

Следует отметить наличие некоторых разночтений в определении областей, в которых происходит изменение толщины RNFL. В части исследований при БА выявлено изменение толщины RNFL во всех квадрантах [99, 172, 186, 206, 207].

В начале исследователи обращали свое внимание только на толщину RNFL, демонстрируя ее уменьшение у пациентов с БА [99, 123, 215, 130, 145, 165, 179, 180, 186, 194, 207], далее исследователи обратили свое внимание на истончение RNFL в определенных секторах глаза. В некоторых исследованиях обнаружено истончение RNFL только в верхнем квадранте [109] или в верхне-назальном

секторе [171]. Позже показали снижение толщины сетчатки в макулярной области [99, 106, 123, 158, 172, 186, 215]. Есть работа, в которой не обнаружено статистически значимого истончения у пациентов с БА ни в перипапиллярной, ни в макулярной областях [140].

В одной из работ изучен не только комплекс ганглиозных клеток сетчатки, включающий слой нервных волокон и внутренний плексиформный слой сетчатки, но и слой нервных волокон в макулярной области, полученные результаты оказались статистически значимыми для пациентов с БА [186].

Противоречивы результаты относительно корреляционной связи снижения макулярного объема и толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки с уровнем деменции (в баллах по шкале MMSE). В одних работах обнаружена корреляция толщины RNFL и балльной оценки по шкале MMSE [98], а в других она не была подтверждена [131, 149, 159, 185, 215]. Немногие авторы обращают внимание на сильную корреляцию толщины сетчатки в макулярной области и баллов когнитивного тестирования [158].

Результаты мета-анализа 11 исследований, представленных в PubMed и Google Scholar databases, включивших 380 больных БА, 68 с УКР и 293 здоровых человека, показали достоверное снижение толщины RNFL у больных УКР (WMD (weighted mean differences)=-13,39 мкм, 95% доверительный интервал [ДИ] – -17,34–9,45; $p=0,031$) и еще более значимое при БА (WMD=-15,95, 95% ДИ – -21,65–10,21; $p<0,0001$) по сравнению с контролем. Причем снижение толщины значимо отмечалось при БА во всех квадрантах, а при УКР – во всех, кроме верхнего [222].

Следует отметить, что при более длительном течении БА, более подвержены истощению внутренние слои сетчатки [138]. Важно отметить, что по сравнению с толщиной RNFL, ганглионарный и внутренний плексиформный слои являются более чувствительными для диагностики БА [117]. Более того, ганглионарный и внутренний плексиформный слои являются предикторами повреждения аксонов у этих пациентов, а ганглионарный слой ассоциируется с продолжительностью и тяжестью заболевания [138].

Исходя из этих результатов, возможно, что комбинация измерений внутренних слоев сетчатки может быть биомаркером для диагностики и прогрессирования БА, вероятно, из-за того, что тела нейронов страдают раньше, чем аксоны.

Среди отечественных работ большое внимание привлекло исследование коллектива Еричева В.П. с соавт., в котором было показано истончение ганглиозного комплекса и увеличение толщины RNFL пациентов с БА и глаукомой [32]. Это единственная работа, где обнаружено статистически значимое утолщение RNFL у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой, и где авторы обращают внимание на значительное увеличения статистического индекса объема глобальной потери ганглиозного комплекса у пациентов с БА.

В 2016 году были опубликованы результаты [168], в которых обнаружена обратная связь, утолщение RNFL при снижении когнитивного статуса (по баллам MMSE). На первый взгляд это выглядит парадоксально, ученые объяснили это глиозом, который предшествует гибели нейронов. Вполне возможно, что глиоз возникает первым в процессе болезни, что приводит к отсутствию разницы или первоначально возникает парадоксальное увеличение толщины RNFL на ОКТ. Затем с прогрессированием болезни происходит дегенерация аксонов и истончение RNFL, которое можно различить на ОКТ со статистической значимостью.

Таким образом, анализ многочисленных исследований, опубликованных в PubMed, с использованием неинвазивной визуализации ОКТ показала неспецифические патологические изменения сетчатки у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, такими как БА. Наблюдались патологические изменения объема макулы, толщины слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки. Однако на основании имеющихся доказательств не было обнаружено достоверных биомаркеров нейродегенерации, которые могли бы быть интегрированы в рутинную клиническую диагностику [238]. В то же время существующие результаты показывают наличие определенных взаимосвязей. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика нозологических групп и критерии отбора

Все неврологические и офтальмологические исследования, результаты которых представлены в настоящей работе, проводились на базе: ГБУЗ «Городской клинической больницы №1 им Н.И. Пирогова ДЗМ», а также ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России в период с 2016 по 2019 годы.

В исследование были включены пациенты с СоД, БА и глаукомой. При наборе пациентов в группы использовались критерии включения и исключения из исследования.

Критериями включения пациентов являлись:

1. пациенты, имеющие диагноз БА, СоД и глаукому, установленные в соответствии с диагностическими критериями;
2. возраст от 40 до 90 лет;
3. сохранность сознания;
4. возможность понять цель исследования и дать информированное согласие.

Неврологические критерии исключения:

1. нарушение сознания и поведения;
2. грубые двигательные и/или сенсорные нарушения;
3. наличие клинически значимых других неврологических заболеваний (рассеянный склероз, опухоли головного мозга, нейроинфекции, болезнь Паркинсона и другие первично-дегенеративные и дисметаболические поражения базальных ганглиев и др.);
4. наличие психических заболеваний, а также любые другие нарушения, которые не позволяют провести запланированные исследования в полном объеме;

5. наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации;

6. грубые нарушения слуха.

Офтальмологические критерии исключения:

1. острота зрения $<0,6$;
2. повышенное внутриглазное давление на момент обследования;
3. зрелая или почти зрелая катаракта;
4. тяжелая сопутствующая офтальмологическая патология.

Были сформированы группы больных с СоД, БА и глаукомой. Всего было обследованы 132 человека, после исключения пациентов по неврологическим и офтальмологическим критериям, когорта пациентов составила 90 человек.

В первую группу вошли 30 пациентов (57 глаз) с диагнозом БА, проходившие лечение в неврологическом отделении ГБУЗ «Городской клинической больницы №1 им Н. И. Пирогова ДЗМ», с установленным диагнозом в соответствии с международными диагностическими критериями NINCDS-ADRDA. В исследование были включены пациенты в возрасте от 40-90 лет, 21 женщина (70%) и 9 мужчин (30%), медиана возраста данной группы пациентов составила 65 [61; 67] лет. Длительность заболевания данной группы пациентов составила 3 [1; 5] года.

Вторую группу составили 30 человек (60 глаз) с диагнозом СоД, находившихся на лечении в неврологическом отделении ГБУЗ «Городской клинической больницы №1 им Н. И. Пирогова ДЗМ», с установленным диагнозом в соответствии с международными диагностическими критериями NINDS-AIREN, 21 женщина (70%) и 9 мужчин (30%), у большинства пациентов наблюдалась постинсультная деменция (76,6% случаев). Медиана возраста больных составила 66 [60; 69] лет. Продолжительность заболевания составила 5 [1; 7] лет.

Ранее пациенты двух групп (БА, СоД) были осмотрены офтальмологом, указаний в анамнезе и значимой офтальмологической патологии на момент включения в исследование выявлено не было.

В третью группу вошли 30 пациентов (52 глаза) наблюдающихся в отделении глаукомы ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России с ранее установленным диагнозом первичная открытоугольная глаукома. Медиана возраста данной группы пациентов составила 70 [62; 76] лет, 20 женщин (66,7%) и 10 мужчин (33,3%). Пациенты страдали данным заболеванием в течение 6 [1; 9] лет. На момент проведения исследования внутриглазное давление было компенсировано. При рутинном обследовании невролога пациентов при поступлении в отделение глаукомы неврологической патологии выявлено не было.

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

При сопоставлении групп значимых статистических различий по полу и возрасту не выявлено ($p > 0,05$) (табл.2.1).

Таблица 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных по возрасту и полу.

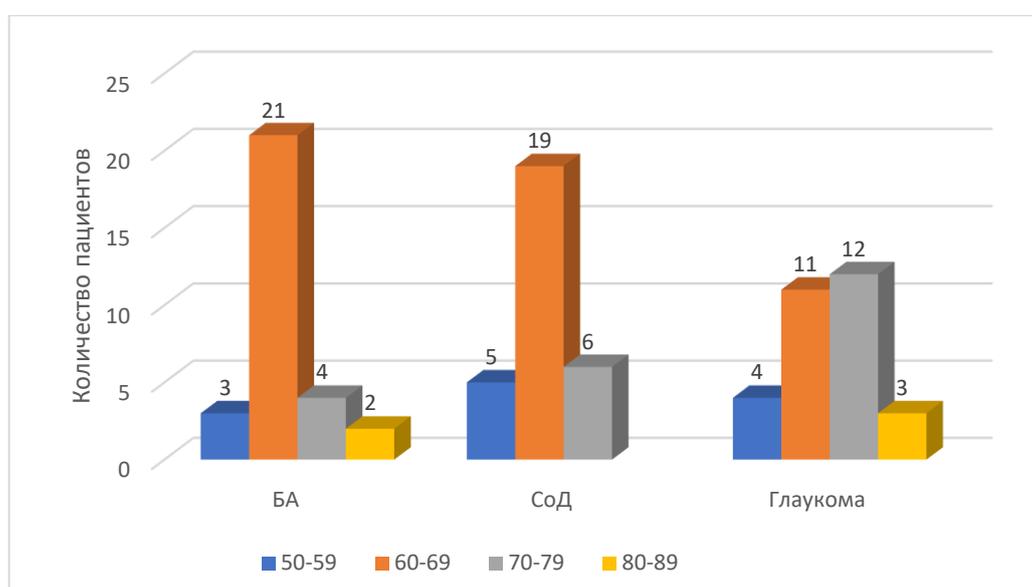
		Группа			Значение p
		БА	СоД	Глаукома	
Пол	Мужской n (%)	9 (30,0%)	9 (30,0%)	10 (33,3%)	0,949 ¹
	Женский n (%)	21 (70,0%)	21 (70,0%)	20 (66,7%)	
Возраст, лет Me [Q25;Q75]		65 [61; 67]	66 [60; 69]	70 [62; 76]	0,165 ²

¹ – критерий Хи-квадрат; ² – критерий Манна-Уитни

По возрасту больные распределялись следующим образом (рис.2.1.). В группе БА возрастную группу 50 - 59 лет составили 3 человека (10%), 60 - 69 лет

составили 21 человек (70 %), 70 - 79 лет – 4 человека (13,3%), 80 - 89 лет – 2 человека (6,6%). В группе СоД возрастную группу 50 - 59 лет составили 5 человек (16,6%), 60 - 69 лет - 19 человек (63,3%), 70 - 79 лет – 6 человек (20%), в группе 80 - 89 лет пациентов нет. В группе глаукома возрастную группу 50 - 59 лет составили 4 человека (13,3%), 60 - 69 лет - 11 человек (36,6%), 70 - 79 лет - 12 человек (40%), 80 - 89 лет - 3 человека (10%) (рис.2.1).

Рисунок 2.1. Распределение больных по возрастным группам.



Пациенты с глаукомой характеризовались наиболее широким возрастным диапазоном 60 – 79 лет (23 человека), средний возраст пациентов данного возрастного диапазона составил 70 [62; 76] лет (Me [Q25; Q75], тогда как большинство пациентов с БА – 21 человек и СоД – 19 человек соответствовали возрастной группе 60 - 69 лет (медиана возраста у пациентов с БА - 65 [61; 67] лет, СоД – 66 [60; 69] лет).

В группе БА высшее образование имели 14 (46,6%) человек, среднее образование – 13 (43,3%) человек и неполное среднее образование – 3 (10%) человека. В данной группе 21 (70%) человек во время трудовой деятельности занимались умственным трудом, остальные 9 (30%) человек – физическим. Все пациенты этой группы не работали, либо находились в пенсионном возрасте 27

(90%) человека, либо не справлялись с трудовой деятельностью и в настоящее время имели группу инвалидности - 3 (10%) человека.

В группе СоД высшее образование имели 16 (53,3%) человек, среднее образование 13 (43,3%) человек, неполное среднее образование – 1 (3,3%) человек. 23 (76,6%) человека из данной группы в ходе трудовой деятельности занимались умственным трудом, остальные 7 (23,3%) – физическим. 25 (83,3%) человек находились в пенсионном возрасте и 5 (16,6%) человек находились в предпенсионном возрасте, но имели группу инвалидности – все пациенты данной группы в настоящее время не работали.

В группе глаукомы высшее образование имели 23 (76,6%) человека, среднее образование - 7 (23,3%) человек. В ходе трудовой деятельности 27 (90%) человек занимались умственным трудом, 3 (10%) - физическим. В пенсионном возрасте находились 26 (86,6%) человек, в предпенсионном возрасте – 4 (13,3%) человека, которые продолжали свою трудовую деятельность.

К факторам риска были отнесены: наследственная предрасположенность, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем.

Таблица 2.2. Распределение факторов риска в группах БА, СоД и глаукома.

Фактор риска	<i>A</i> БА, n (%)	<i>B</i> СоД, n (%)	<i>C</i> 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)	-	-	-

Таблица 2.2. Продолжение.

Фактор риска	<i>A</i> БА, n (%)	<i>B</i> СоД, n (%)	<i>C</i> Глаукома, n (%)	Значение P ¹	Попарные различия ²
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.

Диагноз артериальная гипертензия был поставлен больным, у которых дважды регистрировались цифры АД 140/90 мм рт.ст., также больным с длительно существующей АГ, которые на момент осмотра получали антигипертензивную терапию. В группе СоД артериальная гипертензия наблюдалась у 30 человек (100%), в группе БА 13(43,3%) человек, в группе глаукомы - 17 (56,6%) человек. Достоверно чаще пациенты из группы СоД страдали АГ (p<0,05) (табл.2.2).

Пациентами с наследственной предрасположенностью считались больные близкие родственники которых имели БА в группе БА, глаукому - в группе глаукома и в группе СоД – инсульты. В группе БА у трех пациентов (10%) были выявлены случаи БА у ближайших родственников, у остальных 27 пациентов (90%) наследственность была не отягощена. В группе глаукомы у 7 (23,3%) ближайших родственников страдали глаукомой. В группе СоД у большинства пациентов (19 (63,3%) человек) отмечен отягощенный наследственный анамнез. Статистические чаще в группе СоД отмечался отягощенный наследственный анамнез (p<0,05).

Инсульты в анамнезе наблюдались только у пациентов из группы СоД их количество составило - 23 (76,6%) человека.

Сахарный диабет подтверждался амнестическими данными, приемом сахароснижающих препаратов. Сахарный диабет наблюдался в группе БА – у 7 (21,1%) человек, в группе глаукомы – у 7 (21,1%) человек, в группе СоД – у 6 (20%) человек.

К курящим относились пациенты, выкуривающие в день одну и более сигарет, в группе БА – 11 (36,6%) человек, в группе СоД – 9 (30%) человек, в группе глаукомы – 13 (43,3%) человек. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

К пациентам, злоупотребляющим алкоголем, относились употребляющие спиртные напитки несколько раз в неделю по 200 мл крепкого алкоголя или 0,5 литра красного вина. В группе БА злоупотребляющих алкоголем выявлено не было, в группе СоД злоупотребляли алкоголем – 5 (16,6%) человека, в группе глаукомы – 3 (10%) человека.

2.2. Методы обследования пациентов.

Сбор анамнеза. При сборе анамнеза была использована регистрационная карта больного, которая заполнялась в ходе опроса пациента, фиксировалась дата осмотра, паспортные данные (ФИО больного, пол, дата рождения), контактные данные больного, его родственника или опекуна. В ходе опроса пациента уточнялись жалобы, с акцентом на нарушение памяти, внимания, речи и других когнитивных функций. Также уточнялся анамнез болезни, длительность заболевания от момента манифестации когнитивных расстройств, наследственность, учитывались сопутствующие заболевания, потенциально способные вызывать отягощение интеллектуально-мнестических расстройств или оказывать влияние на скорость их прогрессирования: гипотиреоз, перенесенные черепно-мозговые травмы, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет второго типа, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность. Регистрационная карта больного переносилась в электронную карту, где осуществлялось кодирование жалоб, данных анамнеза, нарушений высших корковых функций и основных неврологических синдромов с внесением в таблицу для последующего математико-статистического анализа.

Клинико-неврологическое обследование. Всем пациентам проводился неврологический осмотр по схеме принятой на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.

Пирогова [21]. Особое внимание уделялось общемозговой, очаговой, менингеальной симптоматике.

Нейропсихологическое обследование.

Для объективизации когнитивных нарушений всем пациентам выполнялось комплексное нейропсихологическое обследование, направленное на оценку памяти, внимания, мышления, речи, зрительно-пространственных и регуляторных функций. Применялись следующие методики:

1. Краткая шкала оценки психического статуса (англ. – Mini– Mental State examination – MMSE) является самой известной в мире психометрической шкалой для оценки когнитивных функций. Тест условно делится на 2 части: первая оценивает ориентировку, внимание, восприятие и память, вторая — устная и письменная речь [134]. Максимальное количество баллов – 30. Шкала используется для установления наличия и тяжести когнитивных нарушений: 28–30 баллов – норма, 27–24 баллов – умеренные когнитивные нарушения, 24–19 – легкая деменция, 18–10 – средняя степень деменции, менее 9 - 0 баллов – тяжелая деменция. Данная шкала имеет два недостатка. Во-первых, шкала обладает небольшой чувствительностью при когнитивных расстройствах лобного типа. Во-вторых, MMSE была разработана для диагностики деменции, поэтому УКР не выявляются при тестировании. В связи с этим в комплекс нейропсихологического обследования были включены другие методики.

2. Монреальская Шкала оценки когнитивных функций (MoCA). При разработке данной шкалы были учтены недостатки MMSE теста. MoCA тест - более чувствительный для диагностики нарушений на стадии УКР. Тест оценивает 8 когнитивных доменов: исполнительные и зрительно-конструктивные навыки, называние, память, внимание, речь, абстрактное мышление, отсроченная память и ориентация. Максимальная оценка — 30 баллов; пограничная — 26 баллов (на 1 балл меньше, если общее образование менее 12 лет) [198].

3. «Батарея тестов для оценки лобной дисфункции» (англ. – Frontal Assessment Battery – FAB) была разработана Dubois, для оценки лобного (дизрегуляторного) типа когнитивных нарушений, используется для скрининга

когнитивных нарушений с преобладающим поражением лобной коры или подкорковых церебральных структур [129]. Методика направлена на исследование регуляторных функций, переключаемости психических процессов, понятийного мышления, произвольного внимания. FАВ содержит 6 субтестов, которые направлены на исследование способности к обобщению, подвижность и избирательность речевых процессов, произвольное внимание, динамический праксис, двигательную активность. Максимальное количество баллов – 18.

4. Тест рисования часов (ТРЧ) [229]. Пациенту предлагается нарисовать циферблат часов, стрелки которых указывают на определенное время (обычно дается категориально сложное время «без пятнадцати два»). Максимальный показатель составляет 10 баллов. Тест позволяет оценить зрительно–пространственную организацию, память и регуляторные функции. При субкортикальных и лобных деменциях страдает лишь самостоятельное рисование, в то время как способность расположения стрелок на уже нарисованном циферблате сохраняется, а при деменции альцгеймеровского типа нарушается как самостоятельное рисование, так и способность к расположению стрелок на уже готовом циферблате [93].

5. Тест копирования часов. Пациенту предлагается скопировать нарисованный циферблат с цифрами и стрелками, на котором стрелки показывают 8 часов 00 минут. Максимальный балл составляет 10 баллов. Тест также позволяет оценить зрительно-пространственные и регуляторные функции.

6. Исследование речевой активности:

– тест на семантическую речевую активность, обследуемый в течение одной минуты должен назвать максимальное количество слов, относящихся к заранее определенной врачом категории (например, животных или растений). В норме за одну минуту большинство обследуемых со средним и высшим образованием называют от 15-22 растений или животных. Называние менее 12 семантических опосредуемых ассоциаций свидетельствует о выраженной когнитивной дисфункции.

- тест на фонетическую речевую активность, испытуемым предлагается за 1 мин назвать как можно больше слов, начинающихся на определенную букву. В норме пациенты со средним и высшим образованием называют от 12-16 слов, начинающихся на определенную букву. Называние менее 9 фонетических опосредуемых ассоциаций свидетельствуют о выраженной когнитивной дисфункции.

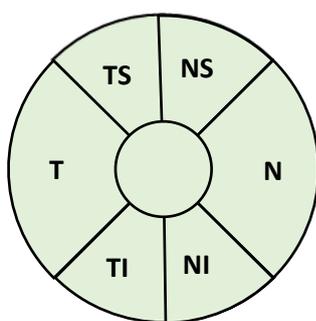
Офтальмологические методы обследования.

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование, которое включало:

1. Визометрию, которую проводили с помощью таблиц Сивцева без коррекции и с коррекцией очковыми линзами из стандартных наборов.
2. Определение рефракции определяли на авторефрактометре RK600 (Reichert, США).
3. Измерение внутриглазного давления проводилось на бесконтактном тонометре AT555 (США).
4. Исследование переднего отрезка глаза и глазного дна проводилось при помощи щелевой лампы SL-105 (Carl Zeiss) с узким зрачком и в условиях медикаментозного мидриаза в прямом и непрямом виде с использованием трехзеркальной линзой Гольдмана и асферической линзы OCULAR Instruments 60 D Ultra Mag (США). При биомикроскопии глазного дна оценивали состояние диска зрительного нерва, его цвет и равномерность, четкость границ, наличие и отсутствие щелевидных дефектов сетчатки вокруг диска зрительного нерва.
5. 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). При обработке данных исключали сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз и с низким уровнем сигнала (анализировались сканы в которых индекс сигнала был выше 45), так как это могло повлиять на точность определения границ слоев сетчатки.

Сканирование слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска. Для оценки толщины слоя нервных волокон сетчатки вокруг диска зрительного нерва использовали протокол «RNFL Thickness». Профиль толщины вычисляли по шести стандартным секторам в виде круговой диаграммы по средним показателям круговых срезов диаметром 3,46 мм от центра диска. Оценивали следующие параметры: средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки (G), толщина слоя перипапиллярных нервных волокон верхне-темпорального сегмента (TS), верхне-назального сегмента (NS), назального сегмента (N), нижне-темпорального сегмента (TI), нижне-назального (NI), темпорального сегмента (T) (схема 2.1).

Схема 2.1. Круговая диаграмма стандартных секторов сетчатки.



Сканирование невральное ободка проводилось по протоколу «BMO Rim Analysis». Оценивалась имеющая наибольшую диагностическую ценность из всех параметров невральное ободка минимальная ширина нейроретинального ободка (Minimum Rim Width, MRW), измеренная от края отверстия мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны по секторам, описанным выше.

Для оценки толщины комплекса ганглиозных клеток (GCC) использовали протокол «Thickness Map» с редактором сегментирования. В протоколе исследовали три индекса: слой ганглиозных клеток, слой нервных волокон и внутренний плексиформный слой. Толщина сетчатки измерялась в круговой области диаметром 6 мм, с разграничением на круговую («фовеальную») центральную зону диаметром 1 мм и две концентрично расположенные кольцевые области – внутренняя от 1 до 3 мм и наружная – от 3 до 6 мм, разделенных в свою

очередь на 4 квадранта (верхний, нижний, назальный и темпоральный) – всего 9 зон. Кодированная числовая карта, отображающая суммарную толщину сетчатки макулярной области по секторам представлена на схеме 2.2:

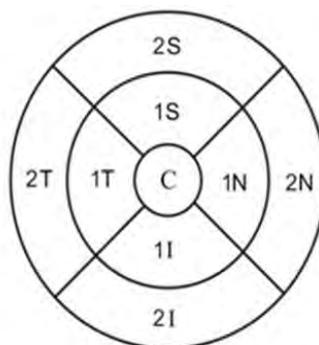


Схема 2.2. Кодированная числовая карта, отображающая суммарную толщину сетчатки макулярной области по секторам: С – в центре макулы (фовеа); Т – в темпоральном секторе; Н – в назальном секторе; I – в нижнем секторе; S – в верхнем секторе. 1 участок - соответствует парафовеальной области (3 мм от фовеи), 2 участок - соответствует перифовеальной области (6 мм).

2.3. 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). Корреляционный анализ проводился с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимым признавали уровень вероятности ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ, БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА, ГЛАУКОМОЙ.

3.1. Результаты клинико-неврологического обследования пациентов.

Самые частые жалобы у пациентов с БА были на забывчивость, рассеянность, затруднения при подборе слов, снижение памяти на недавние события, неспособность спланировать свою деятельность, невозможность оплачивать счета, боязнь потеряться как не в знакомой, так и в знакомой местности (не могут найти дорогу домой), снижение работоспособности, быструю утомляемость и нарушение сна. Указанные жалобы нарастали постепенно, незаметно в течение 2-3 лет. Хотелось бы отметить, что на ранних стадиях заболевания критика к своему состоянию оставалась сохранной и больные предъявляли большое количество жалоб самостоятельно, но при прогрессировании заболевания основные жалобы предъявляли родственники больного.

У больных из группы СоД жалобы появлялись остро, после перенесенных транзиторных нарушений мозгового кровообращения, либо острого нарушения мозгового кровообращения. Основные жалобы были на неловкость в руке и\или ноге, шаткость и неустойчивость при ходьбе, расстройства равновесия, головокружение, нарушение речи, головную боль, шум в ушах, снижение слуха, раздражительность, вспыльчивость, снижение фона настроения, снижение работоспособности, нарушение внимания, регуляции и планирования.

Основные жалобы у пациентов с глаукомой были на нарушение зрения, головную боль, быструю утомляемость, раздражительность, вспыльчивость, рассеянность, ослабление внимания, снижения памяти, ухудшение сна, ощущение шума в голове.

При проведении неврологического обследования по схеме, принятой на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова [21], неврологические нарушения определялись во всех трех группах и были представлены различными расстройствами.

Пирамидный синдром в большинстве случаев был выражен умеренно, характеризовался оживлением сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон, повышением мышечного тонуса по пирамидному типу, гемипарезом до 4 - 4,5 баллов, наличием патологических стопных и кистевых рефлексов. Различные проявления пирамидного синдрома наблюдались только в группе СоД у 83,3% обследуемых ($p < 0,05$).

Нарушение ходьбы в виде лобной дисбазии наблюдалось у 12 (40%) пациентов с СоД, в группе глаукомы у 1 (3,3%) пациента, у пациентов с БА лобная дисбазия встречалась лишь в 4 (13,4%) случаях на стадии тяжелой деменции ($p < 0,05$). Походка больных лобной дисбазией характеризовалась расширением базы ходьбы (ходьба с широко расширенными ногами, пошатывание) и укорочением шага (семенящая, шаркающая походка) с застыванием.

С помощью проведения толчковой пробы оценивалась постуральная неустойчивость пациентов, которая так же достоверно чаще определялась в группе СоД (10 (33,3%) пациентов) по сравнению с группами БА (6 (20%) пациентов на стадии средней и тяжелой деменции), и глаукомы (4 (13,3%) пациентов) ($p < 0,05$).

Псевдобульбарный синдром проявлялся нарушениями речи по типу дизартрии, дисфонии, дисфагией, повышением глоточного рефлекса и/или рефлекса с мягкого нёба, слюнотечением. Однако в нашем исследовании одним из наиболее частых проявлений псевдобульбарного синдрома являлась дизартрия, которая наблюдалась у пациентов с СоД в 66% (20 человек) и значительно реже встречалась в группе БА и глаукомы 6% и 10% соответственно (2 и 3 человека) ($p < 0,05$). Корреляционной связи дизартрии с полом и возрастом выявлено не было.

Наиболее часто возникал симптом цефалгии в группе глаукома в 60% (18 человек) и СоД в 76,6% (23 человек) по сравнению с БА 16,6% (5 человек) ($p < 0,05$). Интересным, фактом, на наш взгляд, являлся разный характер головных болей. Цефалгия при глаукоме имела характер головной боли напряжения. Она отличалась тупым, диффузным характером, умеренной интенсивностью, которая не сопровождалась тошнотой, рвотой и не обострялась на фоне физической и психоэмоциональной активности. Головные боли при СоД чаще возникали на фоне

повышенного АД и характеризовались пульсирующим, давящим характером, чаще всего в височной области, сопровождались тошнотой, рвотой обострялись на фоне физической и психоэмоциональной нагрузки. В группе СоД выявлена зависимость пола пациента с частотой развития цефалгического синдрома ($r = 0,18$; $p < 0,05$), у мужчин достоверно чаще развивался цефалгический синдром, возможно из-за недостаточного контроля цифр АД.

Таким образом, в клинической картине СоД преобладала очаговая неврологическая симптоматика в виде пирамидного синдрома, который проявлялся в большинстве случаев гемипарезом до 4-4,5 баллов с повышением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов, нарушениями ходьбы в виде лобной дисбазии и постуральной неустойчивости, псевдобульбарным синдромом, и цефалгическим синдромом на фоне повышения АД. В группе БА очаговой неврологической симптоматики выявлено не было, наблюдалось нарушение постуральной неустойчивости, нарушение ходьбы в виде лобной дисбазии на стадии средней и тяжелой деменции. Ведущим синдромом в группе глаукомы, являлся цефалгический синдром, который характеризовался головной болью напряжения, без тошноты и рвоты и не обострялся при физическом напряжении.

3.2. Результаты нейропсихологического обследования больных

У пациентов трех групп проводилась количественная и качественная оценка когнитивного статуса, которая отображена в таблице 3.1.

Таблица 3.1. 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

Таблица 3.1. Продолжение.

Шкала	А БА, n=30, балл	В СоД, n=30, балл	С Глаукома, n=30, балл	Значение p ¹	Попарные различия ²
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.

Как представлено в таблице 3.1, пациенты с БА имели статистически значимо меньший балл по шкалам МоСА, MMSE, FAB, тестам рисования и копирования часов, тестам на семантическую и фонетическую речевую активность по сравнению с группой СоД и глаукомы ($p < 0,001$). Группа СоД так же имела статистически меньший балл по шкалам MMSE, МоСА, FAB, тестам рисования и копирования часов, тестам на семантическую и фонетическую речевую активность, чем группа глаукомы ($p < 0,001$).

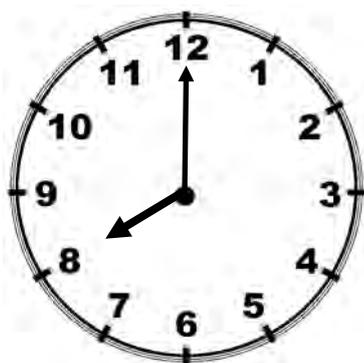
При проведении когнитивного тестирования худшие результаты по шкале МоСА отмечались в группе БА (19,5 [12; 22] баллов) по сравнению с группами СоД (20 [18; 23] балла) и глаукома (24 [22; 26] балла); ($p < 0,001$). При оценке по шкале FAB наилучший результат наблюдался в группе глаукомы (14,5 [12; 16] баллов), далее СоД (11 [10; 11] баллов) и БА (9 [9; 11] баллов); ($p < 0,001$). По результатам теста MMSE группы распределились по возрастанию следующим образом БА (14 [10; 18] баллов), далее СоД (22 [19; 23] баллов), глаукома (26 [24; 28] баллов) ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что в группе БА количество баллов по шкале MMSE было значительно снижено (14 [10; 18] баллов), при этом наблюдалось относительное снижение баллов по шкале FAB (9 [9; 11] баллов). Практически такое же распределение баллов по данным шкалам было в группе глаукомы, где было выявлено значительное снижение баллов по шкале MMSE (26 [24; 28] баллов), при относительно незначительном снижении по шкале FAB (14,5 [12; 16] баллов). Обратная ситуация наблюдалась в группе СоД: значительное

снижение баллов по шкале FAB (11 [10; 11] баллов), при достаточно высоких баллах по шкале MMSE (22 [19; 23] баллов), это объясняется лобной дисфункцией, которая является характерным признаком сосудистого поражения.

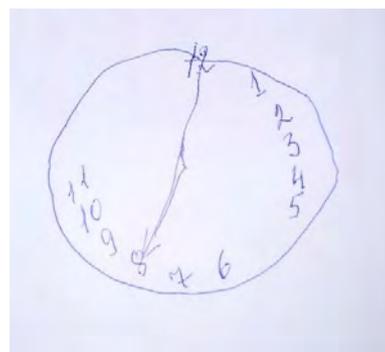
У пациентов из группы БА обращали на себя внимание мнестические расстройства по гиппокампальному типу, о чем свидетельствовали нарушения отсроченного воспроизведения, так же наблюдались ложные узнавания, ранее предъявляемого материала, в тесте на слухоречевую (5 слов из шкалы MoCA) память. В патогенезе данных расстройств памяти лежит дефект запоминания, хранения и воспроизведения информации. При попытке улучшить запоминание и воспроизведение с помощью категориальных подсказок, воспроизведение не улучшилось. При проведении тестов на речевую активность обращало на себя внимание выраженное нарушение семантических ассоциации (9,5 [7; 10] баллов) по сравнению с фонетическими (8 [6; 9] баллов).

Зрительно-пространственные нарушения в группе БА проявлялись в виде затруднения рисования и копирования часов, куба, пятиугольников. Пациенты не способны правильно не только самостоятельно нарисовать часы, но и скопировать циферблат, однако более трудным для пациентов был тест рисования часов (4 [3; 5] балла), чем копирование часов (6 [4; 6] баллов), что свидетельствует о корковом компоненте зрительно-пространственных нарушений (рис.3.2). У 20 (66%) пациентов из группы БА наблюдались признаки идеомоторной и конструктивной апраксии.

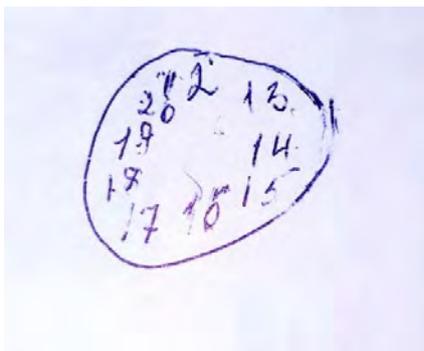
Рисунок 3.2. Тест рисования и копирования часов. Больная П., 67 лет. Диагноз: Болезнь Альцгеймера.



Пример копирования часов



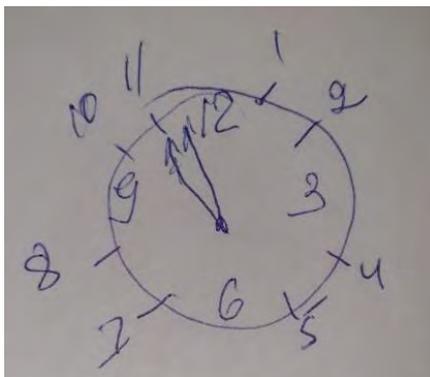
Результат копирования часов



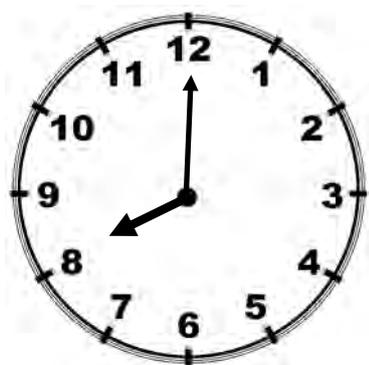
Результаты теста рисования часов («пятнадцать минут двенадцатого»)

У пациентов с СоД на первый план выступали нарушения концентрации внимания и трудности поддержания интеллектуальной активности в течение необходимого времени. Больные не могли правильно организовать свою деятельность, они часто оставляли начатое дело, быстро уставали, не могли одновременно работать с несколькими источниками информации или быстро переходить от одной задачи к другой. Трудности могли возникать при анализе информации, выделении главного и второстепенного, определении сходств и различий между понятиями, построении алгоритма деятельности. Нарушения памяти были выражены не так значительно, как при БА, память была снижена при свободном отсроченном воспроизведении, а при предоставлении категориальных подсказок воспроизведение улучшалось, и при предоставлении подсказки с множественным выбором приводило к нормализации воспроизведения, что говорит об эффективности узнавания и наличии трудности произвольного извлечения воспоминаний. Наблюдались нарушения речи, в виде называния предметов и изображений (номинативная функция), повторения сложных лексических конструкций, наблюдалось снижение количества фонетических ассоциаций (9,5 [9; 10] баллов) при относительной сохранности семантической речевой активности (11 [11; 12] баллов). Нарушения в зрительно-пространственной сфере проявлялись низкими результатами теста рисования часов (6 [5; 6] баллов), теста копирования часов (7 [6; 8] баллов), теста копирования пятиугольника и куба (рис.3.3).

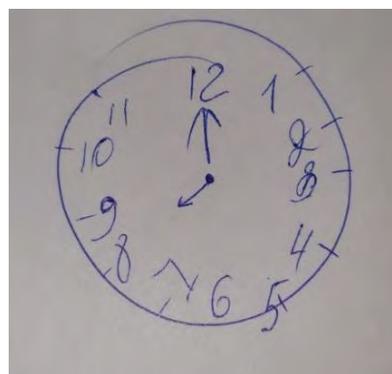
Рисунок 3.3. Тест рисования и копирования часов. Больная К., 75 лет.
 Диагноз: сосудистая деменция.



Результаты теста рисования часов («пятнадцать минут двенадцатого»)



Пример копирования часов.

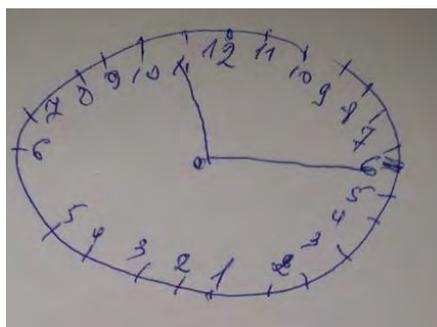


Результат теста копирования часов.

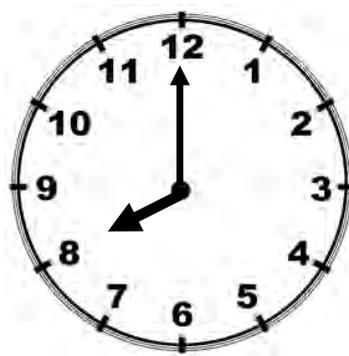
При проведении когнитивного тестирования в группе глаукомы преобладали зрительно-пространственные нарушения, которые проявлялись трудностью рисования и копирования часов, куба, пятиугольника. Пациенты испытывали наибольшие трудности при самостоятельном рисовании часов (8 [4; 9] балла). С тестом копирования часов (9 [7; 10] баллов) пациенты справлялись лучше (рис. 3.4, 3.5). У большинства пациентов данной группы наблюдались речевые нарушения, затрагивающий такой аспект как семантическую вербальную беглость (13 [11; 14] баллов) при сохранной фонетической речевой активности (11 [9; 13] баллов). Так же в данной группе выявлялись нарушения памяти по гиппокампальному типу, о чем свидетельствует нарушение отсроченного воспроизведения, в тесте на слухоречевую (5 слов из шкалы МоСА) память, при предоставлении пациенту категориальных подсказок воспроизведение не

улучшалось, такая же ситуация осталась и при предоставлении подсказки с множественным выбором, что свидетельствует о неэффективности семантического кодирования памяти.

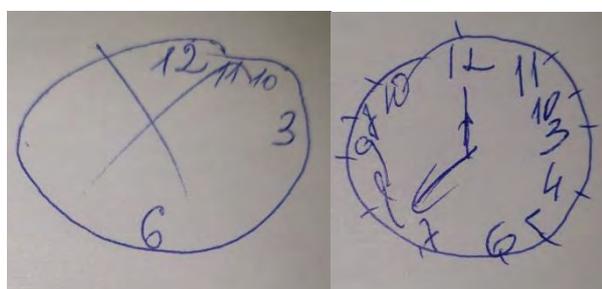
Рисунок 3.4. Тест рисования и копирования часов. Пациент Р., 68 лет. Диагноз: глаукома OS (левого глаза).



Результаты теста рисования часов («пятнадцать минут двенадцатого»)

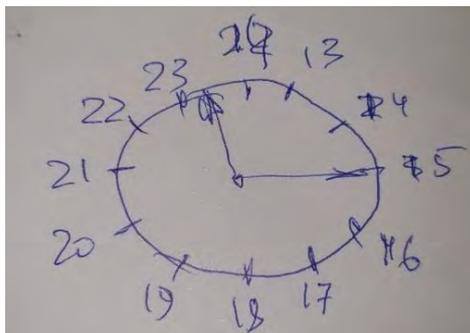


Пример копирования часов

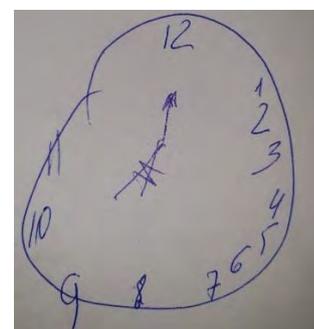
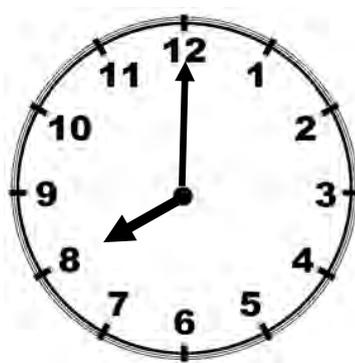


Тест копирования часов был выполнен со второй попытки

Рисунок 3.5. Тест рисования и копирования часов. Больной К., 67 лет.
 Диагноз: двусторонняя глаукома.



Результаты теста рисования часов («пятнадцать минут двенадцатого»)



Пример копирования часов

Результат теста копирования часов

Таким образом, у пациентов с БА наиболее выраженными были мнестические расстройства по гиппокампальному типу и зрительно-пространственные нарушения. У пациентов с СоД на первый план выступали нарушения исполнительных функций. В группе глаукомы преобладали зрительно-пространственные нарушения, снижение семантической речевой активности при сохранной фонетической речевой активности, а также нарушения памяти по гиппокампальному типу. Следует отметить, что при анализе нейрокогнитивного обследования, обращает на себя внимание схожесть структуры когнитивного дефицита в группах БА и глаукомы.

3.3. Выраженность когнитивного дефицита в группах БА, СоД, глаукома.

В нашем исследовании мы оценивали не только структуру когнитивного статуса, но и выраженность когнитивного дефицита.

Выраженность когнитивного дефицита в группе БА.

В группе БА, по шкале MMSE, все пациенты имели когнитивные нарушения уровня деменции: 6 пациентов - легкую степень (20%), 17 пациентов - среднюю степень (56,7%) и тяжелая деменция наблюдалась у 7 человек (23,3%).

Также оценивалась степень тяжести деменции в зависимости от возраста пациента, которая представлена в таблице 3.2.

Большинство пациентов соответствовали возрастной группе 60-69 лет – 21 пациент (70%), и по шкале MMSE выраженность когнитивного дефицита распределялась следующим образом: легкую степень деменции имели 5 человек, среднюю – 10 человек и тяжелую – 6 человек. Зависимости степени тяжести деменции и возраста пациента в нашем исследовании выявлено не было.

Таблица 3.2. Степень тяжести деменции у больных с БА по шкале MMSE в разных возрастных группах.

Степень тяжести деменции		Возраст			Значение p
		50-59	60-69	70 и старше	
Легкая	n	0	5	1	p=0,120
	%	0 %	23,8%	16,7%	
Средняя	n	3	10	4	
	%	100%	47,6%	66,7%	
Тяжелая	n	0	6	1	
	%	0,0%	28,6%	16,7%	
Всего	n	3	21	6	
	%	100,0%	100%	100,0%	

При сопоставлении выраженности когнитивного дефицита с полом, нужно отметить, что в нашей выборке женщины статистически чаще страдали деменцией средней степени ($p < 0,05$) (табл.3.3).

Таблица 3.3. Степень тяжести деменции у больных с БА по шкале MMSE в зависимости от пола.

Степень тяжести деменции		Пол		Значение p
		Мужской	Женский	
Легкая	n	1	5	p<0,05
	%	11,1%	23,8%	
Средняя	n	3	14	p<0,05
	%	33,3%	66,7%	
Тяжелая	n	5	2	p<0,05
	%	55,6%	9,5%	
Всего	n	9	21	
	%	100,0%	100,0%	

Выраженность когнитивного дефицита в зависимости от пола разделялись следующим образом: мужчины достоверно чаще имели тяжелую деменцию – 5 человек (55,6%), среднюю – 3 (33,3%) человека и легкой деменцией страдал 1 человек (11,1%), женщины достоверно чаще имели среднюю степень деменции - 14 (66,7 %) человек, 5 человек имели легкую степень (23,8%) и лишь 2 человека тяжелую (9,5%) степень деменции (p<0,05).

Для выявления когнитивного дефицита лобного (дизрегуляторного) типа мы проводили тестирование по шкале FAB. Корреляционной связи с полом не выявлено.

Выраженность когнитивного дефицита в группе СоД.

При анализе выраженности когнитивного дефицита по шкалам MMSE, MoCA и FAB в группе СоД были получены следующие данные. По данным шкалы MMSE большая часть пациентов СоД – 23 (76,7%) имели легкую степень деменции, 6 больных (20%) среднюю, 1 больной (3,3%) - тяжелую. При оценки лобной дисфункции выраженная лобная дисфункция наблюдалась в 100% случаев (30 человек).

Таблица 3.4. Корреляционные взаимосвязи возраста с результатами когнитивных тестов у пациентов СоД.

Шкала	Возраст	
	R_s	p
MMSE	-0,156	<0,001
MoCA	- 0,382	<0,001
FAB	- 0,026	<0,001

Более старшие пациенты были ассоциированы с худшими результатами когнитивных тестов (табл.3.4). То есть при увеличении возраста пациента балл по шкале снижался, соответственно увеличивалась тяжесть когнитивного дефицита. Корреляционной взаимосвязи тяжести деменции с полом пациентов выявлено не было.

Выраженность когнитивного дефицита в группе глаукомы.

Выраженность когнитивных нарушений также оценивалась по шкалам MMSE, MoCA и FAB в группе глаукомы. Ведущей шкалой на наш взгляд в данной группе является MoCA, так как более чувствительна для выявления умеренных когнитивных нарушений.

Таблица 3.5. Выраженность когнитивного дефицита у пациентов с глаукомой.

Степень когнитивного снижения		MMSE			MoCa			FAB		
		Балл	n	%	Балл	n	%	Балл	n	%
Норма		28-30	1	36,7	26-30	11	36,7	16-18	12	40
УКР		27-25	1	6,7	0-25	19	63,3	12-15	14	46,7
Деменция	легкая	24-19	8	26,7				0-11	4	13,3
	средняя	18-10	-	-						
	тяжелая	9-0	-	-						

По данным шкалы MoCA умеренными когнитивными нарушениями страдали 19 пациентов (63,3%), остальные 11 пациентов (36,7%) соответствовали норме (табл.3.5). При оценке по шкале MMSE нормальные когнитивные функции наблюдались у 11 пациентов (36,7%), УКР у 11 пациентов (36,7%) и легкая степень деменции у 8 (26,7%). По шкале FAB выраженный дизрегуляторный тип

когнитивного дефицита наблюдался у 4 пациентов (13,3%), умеренную лобную дисфункцию имели 14 человек (46,7%) и норма была у 12 пациентов (40%).

Корреляций пола и выраженности когнитивного дефицита не получено, также не было получено корреляционной связи с возрастом пациентов.

Таким образом, в группе больных с БА по шкале MMSE легкую степень деменции имели 20% больных, среднюю степень – 56,7% и тяжелую - 23,3%. В группе СоД большинство пациентов – 76,7% имели легкую степень деменции, повышение возраста пациентов ассоциировалось с худшими результатами когнитивных тестов. В группе глаукомы при оценке когнитивных функций по шкале MMSE только у 11 больных 36,7% была выявлена норма, у 36,7% были диагностированы УКР, у 26,7% - легкая деменция.

ГЛАВА 4. ЧАСТОТА ГЕРОНТООФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

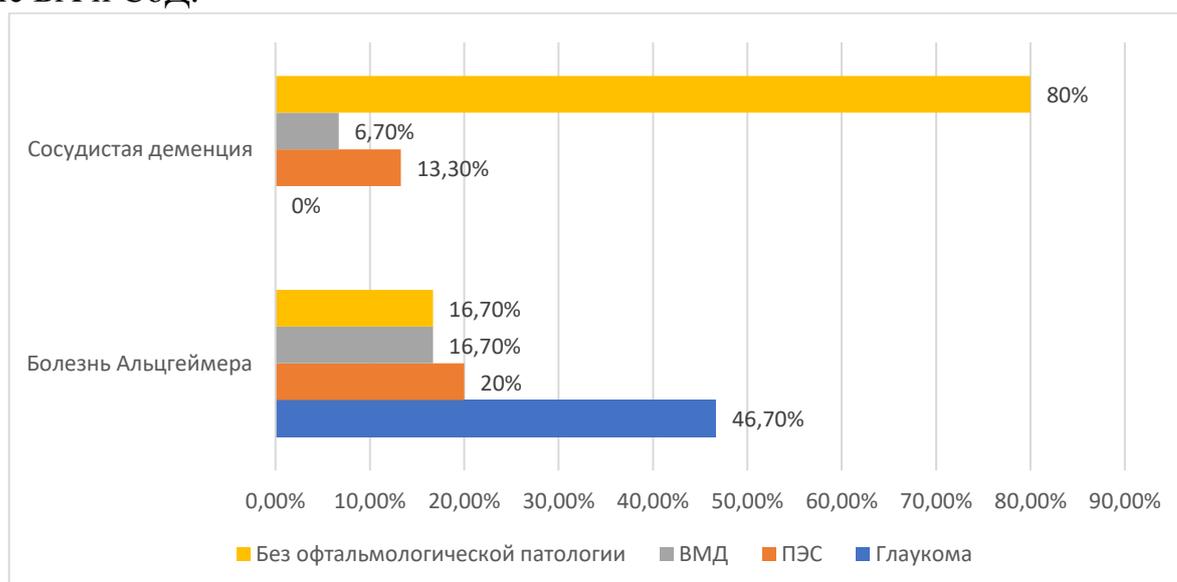
По результатам проведенного комплексного офтальмологического обследования была выявлена значимая офтальмологическая патология: глаукома, ПЭС, ВМД. Распределение офтальмологической патологии по группам представлено в таблице 4.1 и на рисунке 4.1.

Таблица 4.1. Частота встречаемости офтальмологической патологии в группе БА и СоД.

Офтальмологическое заболевание	БА (n=30)	СоД (n=30)	Значение p ¹
Глаукома	14 (46,7%)	0 (0%)	<0,001
ПЭС	6 (20%)	4 (13,3%)	<0,001
ВМД	5 (16,7%)	2 (6,7%)	<0,001
Без офтальмологической патологии	5 (16,7%)	24 (80%)	<0,001

¹ – точный критерий Фишера

Рисунок 4.1. Частота встречаемости офтальмологической патологии в группе БА и СоД.



Как представлено в таблице 4.1, пациенты с БА статистически значимо чаще страдали глаукомой, ПЭС и ВМД, чем пациенты с СоД ($p < 0,001$). Большинство пациентов в группе СоД не имели офтальмологической патологии (24 человека

(80%) по сравнению с группой БА (5 человек (16,7%)) ($p < 0,001$). У пациентов с БА чаще всего выявлялась глаукома – 14 (46,7%) человек, далее по убыванию ПЭС - 6 (20%) человек и ВМД – 5 человек (16,7%). В группе СоД у 2 больных была выявлена ВМД (6,7%), у 4 - ПЭС (13,3%).

Таким образом, у пациентов в группе БА чаще наблюдалась сопутствующая офтальмологическая патология в виде глаукомы 46,7% случаев, ПЭС – 20% случаев, ВМД – 16,7% случаев, в группе СоД большинство (80%) пациентов не имели сопутствующую офтальмологическую патологию.

4.1. Когнитивный статус пациентов с различными сопутствующими офтальмологическими заболеваниями

В соответствии с результатами офтальмологического обследования пациенты были разделены на 4 подгруппы внутри групп БА и СоД: глаукома, ПЭС, ВМД и пациенты без офтальмологической патологии для сравнения когнитивного статуса.

Таблица 4.3. Сравнение когнитивных нарушений у пациентов группы СоД в зависимости от сопутствующего офтальмологического диагноза.

Шкала	А ПЭС, (n=4); балл	В ВМД, (n=2); балл	С Нет патологии, (n=24); балл	Значение p^1	Попарные различия ²
MoCa	20 [16,5;22,5]	22 [22; 23]	24 [23,5;24,5]	0,011	А-С
FAB	10 [9,5; 10,5]	10,5 [10; 11]	11[10; 11]	0,435	-
MMSE	21 [19; 22]	15 [9; 21]	22,5 [19,5; 23]	0,217	-
Семантическая речевая активность	11 [10; 12]	11,5 [11; 12]	12 [12; 12]	0,067	-
Фонетиче ская речевая активность	10 [9,5; 10]	9,5 [9; 10]	9 [8,5; 10]	0,528	-

Таблица 4.3. Продолжение.

Шкала	А ПЭС, (n=4); балл	В ВМД, (n=2); балл	С Нет патологии, (n=24); балл	Значение p ¹	Попарные различия ²
Тест рисования часов	6 [5,5; 7]	4 [4; 4]	6 [5; 6]	0,099	-
Тест копирования часов	7,5 [5,5; 8,5]	5,5 [5; 6]	7 [6; 7,5]	0,528	-

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

При оценке когнитивного статуса у пациентов с различными офтальмологическими заболеваниями в группе СоД были выявлены статистически значимые различия по шкале МоСА. Пациенты с ПЭС (20 [16,5; 22,5] баллов) и ВМД (22 [22; 23] баллов) имели более низкий балл, чем пациенты без офтальмологической патологии (24 [23,5; 24,5] баллов) ($p < 0,05$) (табл.4.3).

Не было выявлено статистических различий по шкале FAB, MMSE, семантической и фонетической речевой активности, тестам копирования и рисования часов. По шкале FAB пациенты СоД без офтальмологической патологии имели больший балл (11 [10; 11] баллов) по сравнению с ПЭС (10 [9,5; 10,5] баллов) и ВМД (10,5 [10; 11], баллов). При оценке теста на семантическую речевую активность у пациентов без офтальмологической патологии - (12 [12; 11] баллов), при ВМД (11,5 [11; 12] баллов) и ПЭС (11 [10; 12] баллов). По шкале MMSE баллы распределены в порядке убывания следующим образом 22,5 [19,5; 23] балла – пациенты без офтальмологической патологии, 21 [19; 22] баллов – ПЭС и наименьший балл 15 [9; 21], наблюдался у пациентов с ВМД. Наилучший результат по тесту на фонетическую речевую активность имели пациенты в группе ПЭС (10 [9,5; 10] баллов), и в группе без офтальмологической патологии (10 [8,5; 10] баллов), чем в группе ВМД (9,5 [9; 10] баллов). Худший результат при выполнении тестов рисования и копирования часов наблюдался в группе ВМД (4 [4; 4] баллов /

5,5 [5; 6], балла), чем в группах ПЭС (6 [5,5; 7] баллов / 7,5 [5,5; 8,5] балла) и без офтальмологической патологии (6 [5; 6] баллов / 7 [6; 7,5] баллов).

При анализе когнитивного статуса у пациентов с офтальмологическими заболеваниями в группе с БА были отмечены следующие закономерности, которые представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. 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.

При анализе данных когнитивных шкал у больных с различной офтальмологической патологией в группе БА с помощью критерия Крускала – Уоллиса были выявлены статистически значимые различия. По шкале MoCa пациенты с глаукомой имеют наиболее низкий балл (13 [11; 20] баллов) и далее по возрастанью ПЭС (17,5 [16; 20] баллов), ВМД (22 [21; 24] баллов) и пациенты, не имеющие офтальмологической патологии (22 [21; 23] баллов); (p<0,05).

Похожие результаты получены и по шкале MMSE. Наиболее выраженные когнитивные нарушения определялись у больных с глаукомой (9,5[9; 10] баллов),

далее в группе ПЭС (15,5 [12; 18] баллов), ВМД (18 [15; 19] баллов) и у пациентов без офтальмологической патологии (21 [20; 23] баллов); ($p < 0,05$).

Так же были выявлены статистически значимые различия по шкале FAB ($p < 0,05$). Наименьший балл определялся в группе глаукомы (7 [6; 11] баллов), далее по возрастающей ПЭС (8 [7; 11] баллов), ВМД (10 [8; 11] баллов) и без офтальмологической патологии (10,6 [9; 11] баллов); ($p < 0,05$).

Так же выявлены статистически значимые различия теста на фонетическую речевую активность, когнитивный дефицит более выражен в группе глаукомы (6 [4; 7] баллов), далее ПЭС (8 [7; 9] баллов), ВМД и без офтальмологической патологии (9 [9; 9] \ 9 [9; 10] баллов).

В тесте на семантическую речевую активность не были выявлены статистически значимые различия. Наибольшие нарушения отмечены у больных с глаукомой (7,5 [5; 9] баллов), далее по возрастанию ПЭС (10 [10; 11] баллов), ВМД (10 [10; 10] баллов) и без офтальмологической патологии (11 [10; 12] баллов) ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий не выявлено в тесте рисования и копирования часов, баллы распределились следующим образом по возрастанию : глаукома (4 [2; 4] \ 4,5[3; 6] баллов), ПЭС (4 [4; 5] \ 6 [5; 6] баллов), ВМД (4 [4; 5] / 6 [5; 7] баллов) и без офтальмологической патологии (5 [5; 6] \ 6 [6; 7] баллов) соответственно.

Таким образом, пациенты с 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.

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОАРХИТЕКТониКИ СЕТЧАТКИ.

Пациентам групп БА, СоД и глаукома, было выполнено исследование спектральной оптической когерентной томографии.

Таблица 5.1. Сравнение ширины нейроретинального ободка у пациентов с БА, СоД и глаукомой.

Площадь нейроретинального ободка по квадрантам, мкм	А БА, n=57	В СоД, n=60	Д Глаукома, большой глаз, n=44	Значение p ¹	Попарные различия ²
RIM TS	281 [250; 337]	291 [245,5; 330]	285 [188; 362]	0,858	-
RIM NS	268 [224; 307]	273,5 [207; 325,5]	267,5 [205; 345]	0,891	-
RIM N	319 [279; 376]	330 [282,5; 357,5]	308 [251; 393,5]	0,922	-
RIM NI	359 [306; 412]	353,5 [308,5; 413]	379 [286,5; 432]	0,867	-
RIM TI	314 [279; 364]	305 [273; 356,5]	291,5 [222; 378]	0,536	-
RIM T	280 [231; 313]	301 [201,5; 344,5]	239,5 [204,5; 306]	0,195	-
RIM G	285 [260; 349]	280 [255; 331,5]	287 [236,5; 351]	0,71	-

¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса, ² – результаты попарных апостериорных сравнений, n – количество глаз, включенных в анализ в каждой группе, TS – верхний височный квадрант, NS – верхний назальный квадрант, T - височный квадрант, N – назальный квадрант, TI – нижний височный квадрант, NI – нижний назальный квадрант, G - глобальное усредненное круговое сканирование.

Анализ результатов ширины нейроретинального ободка по результатам ОКТ показал, что при данных патологиях статистически и клинически значимых различий не выявлено, что представлено в таблице 5.1 и на рисунке 5.1.

Рисунок 5.1. Ширина нейроретинального ободка сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



При проведении корреляционного исследования ширины нейроретинального ободка в группе БА, была получена прямая корреляционная связь площади нижнего назального квадранта и общего балла по шкале MoCA ($r=0,33$; $p<0,05$), теста на семантическую речевую активность ($r=0,36$; $p<0,05$) и теста рисования часов ($r=0,30$; $p<0,05$). В группе СоД наблюдалась прямая корреляционная связь общего балла теста рисования часов с нижним назальным квадрантом ($r=0,32$; $p<0,05$), нижним височным квадрантом ($r=0,28$; $p<0,05$) и височным квадрантом ($r=0,25$; $p<0,05$). В группе глаукомы ширина нейроретинального ободка по всем квадрантам достоверно коррелировала с семантической речевой активностью (от $r=0,31$ до $r=0,40$ при $p<0,05$).

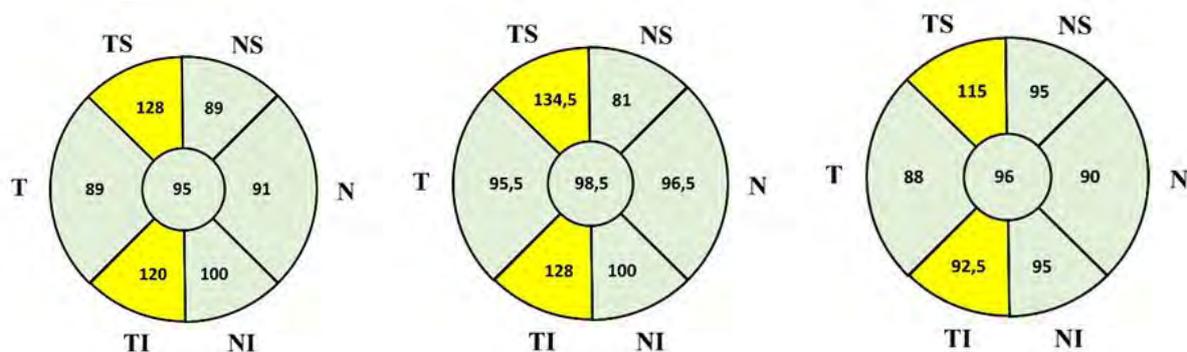
Таблица 5.2. Сравнение перипапиллярной толщины ретинального слоя нервного волокна у пациентов с БА, СоД и глаукомой.

Перипапиллярная толщина ретинального слоя нервного волокна по областям и квадрантам; мкм	А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p ¹	Попарные различия ²
RNFLT TS	128 [108; 145]	134,5 [125; 145]	115 [106; 152]	0,023	А-В; В-С (p<0,05)
RNFLT NS	89 [70; 112]	81 [72; 117,5]	95 [69; 112]	0,939	-
RNFLT N	91 [74; 140]	96,5 [83,5; 136]	90 [69; 134]	0,312	-
RNFLT NI	100 [84; 121]	100 [92; 111,5]	95 [77; 138]	0,932	-
RNFLT TI	120 [81; 147]	128 [82; 149]	92,5 [78,5; 147]	0,049	А-В, В-С (p<0,05)
RNFLT T	89 [69; 112]	95,5 [76; 124]	88 [68; 132]	0,48	-
RNFLT G	95 [86; 105]	98,5 [94,5; 102]	96 [85; 107]	0,307	-

¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса, ² – результаты попарных апостериорных сравнений, n – количество глаз, включенных в анализ в каждой группе, TS – верхний височный квадрант, NS – верхний назальный квадрант, Т - височный квадрант, N – назальный квадрант, TI – нижний височный квадрант, NI – нижний назальный квадрант, G - глобальное усредненное круговое сканирование.

При исследовании перипапиллярной толщины ретинального слоя нервного волокна сетчатки статистически значимые различия были выявлены в верхнем и нижнем височных квадрантах (p<0,05). В группе СоД толщина ретинального слоя нервного волокна в верхнем и нижнем височных квадрантах была достоверно больше (134,5 [125; 145] и 128 [82; 149] мкм), чем в группах БА (128 [108; 145] и 120 [81; 147] мкм) и глаукомы соответственно (115 [106; 152] и 92,5 [78,5; 147] мкм)(табл.5.2, рис.5.2).

Рисунок 5.2. Сравнение перипапиллярной толщины ретинального слоя нервного волокна у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Болезнь Альцгеймера

Сосудистая деменция

Глаукома

При проведении корреляционного анализа перипапиллярной толщины ретинального слоя нервного волокна сетчатки с нейропсихологическими тестами было обнаружено следующее: в группе БА RNFLT верхнего и нижнего височных квадрантов имела прямую корреляционную связь с общим баллом по шкале MoCA ($r=0,26$ и $r=0,21$; $p<0,05$), в группе СоД RNFLT верхнего и нижнего височных квадрантов – с общим баллом по шкалам MoCa ($r=0,29$ и $r=0,23$; $p<0,05$), MMSE ($r=0,25$ и $r=0,25$; $p<0,05$) и теста на семантическую речевую активность ($r=0,29$ и $r=0,21$; $p<0,05$). У пациентов с глаукомой положительная корреляционная связь наблюдалась между RNFLT в верхнем и нижнем височными квадрантами и общим баллом по шкале MoCA ($r=0,28$ и $r=0,26$; $p<0,05$).

Таблица 5.3. Сравнение толщины сетчатки у пациентов с БА, СоД и глаукомой.

Толщина сетчатки по областям и квадрантам, мкм	А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p^1	Попарные различия ²
Фовеа	279 [266; 309]	259 [250; 279]	282 [264; 296]	0,001	А-В В-С ($p<0,05$)

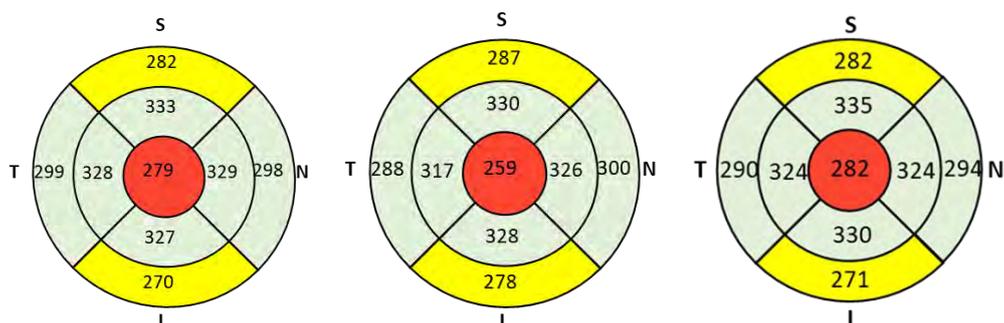
Таблица 5.3. Продолжение.

Толщина сетчатки по областям и квадрантам, мкм		А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p ¹	Попарные различия ²
Парафовеа, мкм	Retina S	333,5 [320,5; 346]	330,5 [326,5;341,5]	335 [313; 351]	0,98	-
	Retina N	329,5 [314,5; 345]	326,5 [310; 333]	324 [313; 349]	0,215	-
	Retina I	327 [322,5; 340]	328,5 [325; 338]	330 [307; 351]	0,92	-
	Retina T	328,5 [311,5; 342,5]	317,5 [305; 334]	324 [302; 340]	0,259	-
Перифовеа, мкм	Retina S	282,5 [247; 285]	287,5 [284; 295,5]	282 [279; 304]	0,034	А-В В-С (p<0,05)
	Retina N	298,5 [275,5; 308,5]	300 [272; 310]	294 [268; 307]	0,717	-
	Retina I	270 [266; 271]	278,5 [270; 295]	271 [268; 297]	0,012	А-В В-С (p<0,05)
	Retina T	299,5 [276; 308,5]	288 [280; 310]	290 [265; 299]	0,112	-
GLV, %		8,13 [7,94; 8,52]	8,345 [8,22; 8,555]	8,28 [7,98;8,79]	0,163	-

¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса, ² – результаты попарных апостериорных сравнений, n – количество глаз, включенных в анализ в каждой группе. Т – височный квадрант, N – назальный квадрант, Т - височный квадрант, N – назальный квадрант, TI – нижний височный квадрант, I – нижний квадрант, S – верхний квадрант, GLV – объем глобальных потерь.

Статистически достоверные различия были получены при оценке толщины слоя сетчатки (табл.5.3). Определялось снижение толщины в перифовеальной области верхнем и нижнем секторах в группах БА (282,5 [247; 285] \ 270 [266; 271] мкм) и глаукома (282 [279; 304] \ 271 [268; 297] мкм) по сравнению с группой СоД (287,5 [284; 295,5] \ 278,5 [270; 295] мкм); (p<0,5), а в фовеальной области более снижена толщина была в группе СоД (259 [250; 279] мкм) по сравнению с группами БА (279 [266; 309] мкм) и глаукома (282 [264; 296] мкм) (p<0,05) (рис.5.3).

Рисунок 5.3. Толщина слоя сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Болезнь Альцгеймера Сосудистая деменция Глаукома

У пациентов с БА выявлена положительная корреляционная связь толщины слоя сетчатки перифовеальной области в нижнем квадранте с общим баллом по шкале FAB ($r=0,35$; $p<0,05$). В группах СоД и глаукомы корреляционной связи толщины сетчатки с когнитивными тестами получено не было.

Таблица 5.4. Сравнение толщины слоя нервных волокон у пациентов с БА, СоД и глаукомой.

Толщина слоя нервных волокон сетчатки по областям и квадрантам, мкм		А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p^1	Попарные различия ²
Фовеа		14 [11; 15]	13 [12; 14]	13 [11; 15]	0,334	-
Парафовеально , мкм	NFL S	24 [22; 28]	23 [22; 25]	23 [21; 26,5]	0,443	-
	NFL N	19 [18; 24]	19 [17; 20,5]	19 [17; 21]	0,193	-
	NFL I	27 [22; 30]	23 [22; 26]	26 [22; 29]	0,07	-
	NFL T	19 [17; 23]	19 [18; 20]	19 [17,5; 22]	0,471	-

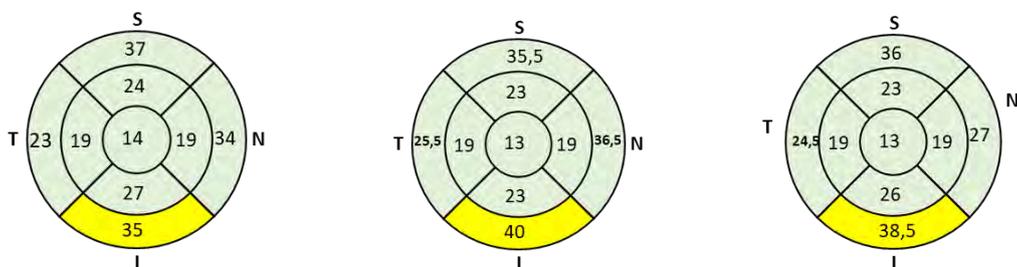
Таблица 5.4. Продолжение.

Толщина слоя нервных волокон сетчатки по областям и квадрантам, мкм		А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p ¹	Попарные различия ²
Перифовеально , мкм	NFL S	37 [35; 44]	35,5 [33,5; 39,5]	36 [29; 39,5]	0,135	-
	NFL N	34 [21; 48]	36,5 [19; 49]	27 [19; 45,5]	0,464	-
	NFL I	35 [28; 42,5]	40 [34; 47]	38,5 [35; 41]	0,042	А-В (p<0,05)
	NFL T	23 [20; 49]	25,5 [20; 42]	24,5 [18; 44,5]	0,74	-
GLV		0,94 [0,87; 1,11]	0,9 [0,82; 0,97]	0,93 [0,77; 1,0]	0,189	-

¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса, ² – результаты попарных апостериорных сравнений, n – количество глаз, включенных в анализ в каждой группе, Т – височный квадрант, N – назальный квадрант, Т – височный квадрант, N – назальный квадрант, TI – нижний височный квадрант, I – нижний квадрант, S – верхний квадрант, GLV – объем глобальных потерь

При исследовании толщины слоя нервных волокон было получено статистически значимое истончение в перифовеальной области нижнего квадранта в группах БА (35 [28; 42,5] мкм) и глаукоме (38,5 [35; 41] мкм) по сравнению с группой СоД (40 [34; 47] мкм) (p<0,05) (табл. 5.4, рис.5.4).

Рисунок 5.4. Толщина слоя нервных волокон по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Болезнь Альцгеймера

Сосудистая деменция

Глаукома

В группе БА была получена корреляционная связь между толщиной слоя нервных волокон и общим баллом по шкале MoCA ($r=0,39$; $p<0,05$), теста на семантическую и фонетическую речевую активность ($r=0,37$; $p<0,05$, $r=0,28$; $p<0,05$) и теста рисования часов ($r=0,27$; $p<0,05$) в парафовеальной области нижнего квадранта. Также была обнаружена корреляционная связь толщины слоя нервных волокон в перифовеальной области нижнего квадранта и общим баллом теста на семантическую речевую активность ($r=0,28$; $p<0,05$). Корреляционных связей в группе СоД и глаукомы выявлено не было.

Таблица 5.5. Сравнение толщины ганглиозного слоя у пациентов с БА, СоД и глаукомой.

Толщина ганглиозного слоя сетчатки по областям и квадрантам, мкм		А БА n=57	В СоД n=60	С Глауком, больной глаз n=44	Значение p^1	Попарные различия ²
Фовеа		20 [14; 26]	15,5 [13,5; 19]	18,5 [13,5;23,5]	0,005	А-В;В-С ($p<0,05$)
Парафовеа, мк	GCL S	49 [46; 52]	51 [47,5;53,5]	48,5 [44,5; 54]	0,177	-
	GCL T	44 [37; 49]	44 [38; 46,5]	46 [41; 51,5]	0,474	-
	GCL N	46 [42; 50]	46 [40; 48,5]	46 [39; 52,5]	0,646	-
	GCL I	48 [45; 51]	50 [47; 54]	49 [43; 56]	0,366	-
Перифовеа, мкм	GCL N	33 [30; 36]	35 [32; 37,5]	33,5 [29; 38,5]	0,389	-
	GCL I	30 [28; 32]	32 [29; 35]	28 [25,5; 32]	0,003	В-С А-В ($p<0,05$)
	GCL T	34 [31; 39]	36 [33; 39]	34 [29; 38]	0,221	-
	GCL S	32 [29; 36]	34 [32; 35]	32 [29; 34,5]	0,144	-

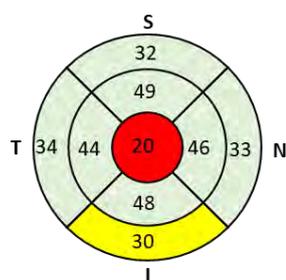
Таблица 5.5. Продолжение.

Толщина ганглиозного слоя сетчатки по областям и квадрантам, мкм	А БА n=57	В СоД n=60	С Глауком, больной глаз n=44	Значение p ¹	Попарные различия ²
GVL, %	0,99 [0,94; 1,07]	1,06 [0,96; 1,1]	0,98 [0,91;1,06]	0,05	В-С (p<0,05)

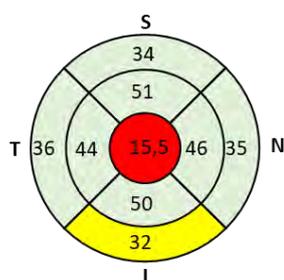
¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса, ² – результаты попарных апостериорных сравнений, n – количество глаз, включенных в анализ в каждой группе, Т – височный квадрант, N – назальный квадрант, Т - височный квадрант, N – назальный квадрант, ТI – нижний височный квадрант, I – нижний квадрант, S – верхний квадрант, GLV – объем глобальных потерь

Анализируя данные ганглиозного слоя сетчатки выявлено статистическое достоверное снижения слоя в перифовеальной области нижнего квадранта глаза в группе БА и глаукома (30 [28; 32] \ 28 [25,5; 32] мкм) по сравнению с группой СоД (32 [29; 35] мкм) (p<0,05), и в фовеальной области снижение толщины слоя у больных СоД (15,5 [13,5; 19] мкм) по сравнению с больными БА (20 [14; 26] мкм) и глаукомой (18,5 [13,5; 23,5] мкм) (p<0,05). Так же выявлены статистически значимые различия по уровню объема глобальных потерь ганглиозного слоя сетчатки, данный параметр был ниже в группе БА (0,99 [0,94; 1,07] мкм) и глаукома (0,98 [0,91; 1,06] мкм), чем в группе СоД (1,06 [0,96; 1,1] мкм).

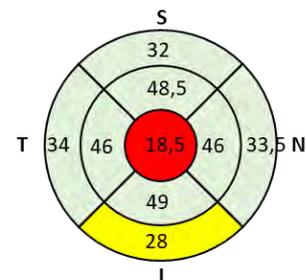
Рисунок 5.5. Толщина слоя ганглиозного слоя сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Болезнь Альцгеймера



Сосудистая деменция



Глаукома

В группе БА выявлена корреляционная связь толщины ганглиозного слоя сетчатки парафовеальной области всех квадрантов с общим баллом по шкале MoCA ($r=0,26-0,39$; $p<0,05$), MMSE ($r=0,31-0,37$; $p<0,05$), тесту на семантическую речевую активность ($r=0,27-0,32$; $p<0,05$) и тесту рисования часов ($r=0,28-0,33$; $p<0,05$).

В группе СоД определялась прямая корреляционная связь толщины ганглиозного слоя сетчатки с общим баллом по шкале MoCA ($r=0,35$; $p<0,05$). У пациентов с глаукомой определялась прямая корреляционная связь толщины слоя ганглиозных клеток в фовеальной, парафовеальной и перифовеальной области по всем квадрантам с общим баллом теста на семантическую речевую активность ($r=0,35-0,48$; $p<0,05$).

Таблица 5.6. Сравнение толщины внутреннего плексиформного слоя у пациентов с БА, СоД и глаукомой.

Толщина внутреннего плексиформного слоя по областям и квадрантам, мкм		А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p^1	Попарные различия ²
Фовеа		23 [19; 28]	20 [18; 22,5]	21 [18; 24]	0,013	А-В ($p<0,05$)
Парафовеа, мкм	IPL S	39 [36; 42]	41 [39; 42]	40 [35; 42]	0,518	-
	IPL I	39 [36; 41]	39 [38; 41,5]	39 [35,5; 42,5]	0,648	-
	IPL N	41 [35; 42]	39 [37; 41]	40 [37; 43,5]	0,403	-
	IPL T	39 [34; 41]	38 [36,5; 42]	39,5 [36; 45]	0,417	-

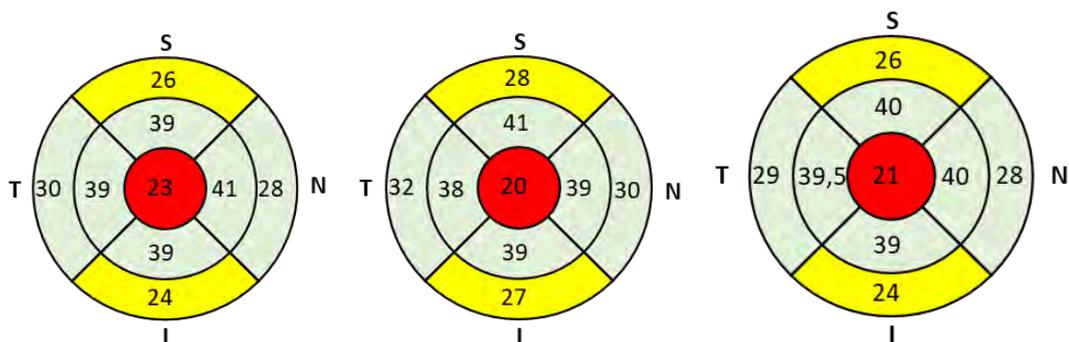
Таблица 5.6. Продолжение.

Толщина внутреннего плексиформного слоя по областям и квадрантам, мкм		А БА n=57	В СоД n=60	С Глаукома n=44	Значение p ¹	Попарные различия ²
Перифовеа, мкм	IPL S	26 [25; 28]	28 [26; 29]	26 [24; 29]	0,026	В-С А-В (p<0,05)
	IPL N	28 [25; 31]	30 [28; 32]	28 [26; 32,5]	0,094	-
	IPL I	24 [23; 27]	27 [24; 29]	24 [23; 27,5]	0,007	А-В В-С (p<0,05)
	IPL T	30 [27; 32]	32 [27; 33]	29 [26; 32,5]	0,403	-
GLV, %		0,84 [0,79; 0,89]	0,89 [0,84; 0,93]	0,84 [0,79; 0,95]	0,044	А-В В-С (p<0,05)

¹ – сравнение с помощью критерия Крускала-Уоллиса, ² – результаты попарных апостериорных сравнений, n – количество глаз, включенных в анализ в каждой группе, Т – височный квадрант, N – назальный квадрант, Т - височный квадрант, N – назальный квадрант, TI – нижний височный квадрант, I – нижний квадрант, S – верхний квадрант, GLV – объем глобальных потерь.

При оценки толщины внутреннего плексиформного слоя наблюдались статистически значимые различия в перифовеальной области в нижнем секторе, определялось снижение толщины данного слоя в группе БА и глаукома (24 [23; 27] \ 24 [23; 27,5] мкм) по сравнению с СоД (27 [24; 29] мкм) (p<0,05) и в верхнем секторе перифовеальной области также снижение в группе БА (26 [25;28] мкм) и глаукома (26 [24; 29] мкм) (p<0,05). В фовеальной области отмечено снижение толщины внутреннего плексиформного слоя в группе СоД (20 [18; 22,5] мкм) по сравнению с группой БА (23 [19; 28] мкм) и глаукома (22[18; 24] мкм) (p<0,05). Наблюдалось повышение глобальных потерь в группе СоД (0,89 [0,84; 0,93] мкм) по сравнению с группой БА (0,84 [0,79; 0,89] мкм) и глаукома (0,84 [0,79; 0,95] мкм) (p<0,05).

Рисунок 5.6. Толщина внутреннего плексиформного слоя сетчатки по квадрантам у пациентов с БА, СоД и глаукомой.



Болезнь Альцгеймера

Сосудистая деменция

Глаукома

В группе БА корреляционных связей толщины внутреннего плексиформного слоя и нейрокогнитивных шкал выявлено не было. В группе СоД при снижении толщины плексиформного слоя в перифовеальной области верхнего и нижнего квадранта сетчатки наблюдался более выраженный когнитивный дефицит по шкалам МоСА ($r=0,35$; $p<0,05$) и FAB ($r=0,26$; $p<0,05$), также наблюдалась прямая корреляционная связь уровня глобальных потерь с баллами по шкалам МоСА ($r=0,33$; $p<0,05$) и FAB ($r=0,34$; $p<0,05$). В группе глаукомы корреляционная связь наблюдалась между толщиной внутреннего плексиформного слоя в фовеальной перифовеальной и парафовеальной областях во всех квадрантах и общим баллом теста на семантическую речевую активность ($r=0,27-0,31$; $p<0,05$).

Таким образом, при БА отмечено снижение перипапиллярной толщины ретинального слоя нервного волокна в верхнем и нижнем височных квадрантах, толщины сетчатки в перифовеальной области верхнем и нижнем квадрантах, слоя нервных волокон в перифовеальной в нижнем квадранте, ганглиозного слоя сетчатки в перифовеальной области нижнего квадранта и внутреннего плексиформного слоя в перифовеальной области. При СоД снижена толщина сетчатки, ганглиозного слоя сетчатки и внутреннего плексиформного слоя в фовеальной области. Можно сделать вывод, что при БА дегенеративные изменения сетчатки наблюдаются в перифовеальной области, а при СоД процесс наблюдается в фовеальной (центральной) области сетчатки.

По результатам корреляционного анализа, можно сказать, что чем более выражен когнитивный дефицит, тем больше степень дегенерации в слоях сетчатки в перифовеальной области нижнего квадранта в группе БА. А, в группе СоД чем более выражен когнитивный дефицит, тем больше степень дегенерации клеток сетчатки в фовеальной области.

Таким образом, в группе БА выявлена корреляционная связь толщины ганглиозного слоя сетчатки парафовеальной области всех квадрантов с общим баллом по шкале MoCA, MMSE, тесту на семантическую речевую активность и тесту рисования часов. В группе СоД отмеченные снижение толщины плексиформного слоя в перифовеальной области верхнего и нижнего квадранта сетчатки, а также уровень глобальных потерь были ассоциированы с более выраженным когнитивным дефицитом по шкалам MoCA и FAB.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Деменция является важнейшей клинической и фундаментальной проблемой современной неврологии, так как, около 50 млн. человек во всем мире страдают деменцией, каждый год число больных увеличивается на 10 млн. новых случаев [94]. Основная причина деменции - БА, которая составляет 60-70% всех случаев тяжелого когнитивного дефицита. Второе место по значимости занимает СоД, которая составляет 15,8% всех случаев деменции [182].

Существующие критерии (МКБ-10, DSM-V, NINDS-ADRDA) позволяют диагностировать БА уже на уровне выраженных когнитивных нарушений – деменции [127, 189]. В настоящее время, диагноз БА ставится на основании когнитивного тестирования, который является предположительным, окончательный, достоверный диагноз ставится на основании гистологического исследования головного мозга, что может быть возможно только по данным аутопсии или после проведения биопсии головного мозга, использование которой крайне ограничено.

Существующие биомаркеры активно внедряются в научную и повседневную клиническую практику [30, 113, 228, 233], однако они требуют инвазивности и являются очень дорогостоящими, в результате чего их применение ограничивается только научными исследованиями [133].

Ученые всего мира проводят большое количество работ, для выявления новых биомаркеров нейродегенеративных заболеваний, которые были бы доступны для повседневной практики врача и неинвазивны для пациента.

Уникальное строение глаза и общность происхождения головного мозга и глаза [210] позволяет ученым использовать глаз как «окно» в головной мозг. Возможности сетчатки уже давно широко применяют в диагностики рассеянного склероза, активно изучают при других нейродегенеративных заболеваниях. Уже более 20 лет при БА проводятся гистологические исследования, в ходе которых выявлено что нейродегенеративный процесс затрагивает не только нейроны головного мозга, но и ганглиозные клетки сетчатки [110, 111, 195]. В последнее время, большой интерес исследователей, заслужила ОКТ, которая позволяет

оценить морфометрические изменения сетчатки и зрительного нерва, количественно и качественно оценить степень истончения слоев сетчатки (in vivo определить толщину сетчатки и слоя перипапиллярных нервных волокон).

Глаукома же на данный момент занимает срединное положение между офтальмологической и неврологической патологией [147, 190, 244] и является одним из наиболее распространённых диагнозов в офтальмологической практике. Незначительное количество исследований посвящено исследованиям одновременно поражения нервной системы и органа зрения при глаукоме. Хотя практикующие врачи офтальмологи довольно часто (56,8%) отмечают сочетание поражения нервной системы и глаза. По данным С. Федорова (1990) от 27% до 45% больных пожилого возраста, обращающихся за помощью к офтальмологу, в том или ином виде имеют неврологические нарушения [72].

Учитывая вышеизложенное, нами изучены особенности неврологического и нейрокогнитивного дефицита, оценено состояние нейроархитектоники сетчатки у пациентов с БА, СоД и глаукомой. Так же проведено сопоставление тяжести и структуры когнитивного дефицита и изменений сетчатки по данным ОКТ у больных с БА, СоД и глаукомой.

Работа была разделена на несколько этапов. На первом этапе была проведена оценка неврологического и когнитивного статуса пациентов с БА, СоД и глаукомой и корреляционные взаимосвязи с возрастом, полом и тяжестью когнитивного дефицита. Второй этап включал комплексное офтальмологическое обследование пациентов с БА, СоД и глаукомой, в ходе которого в группах БА и СоД была выявлена значимая офтальмологическая патология (ВМД, ПЭС и глаукома), внутри данных групп оценивался когнитивный статус пациентов. По результатам ОКТ проводилась оценка нейроархитектоники сетчатки в группах БА, СоД и глаукомы. И в заключении оценивались корреляционные взаимодействия морфометрических параметров сетчатки и результатов когнитивного тестирования.

В рамках первого этапа исследования проведено клинико-неврологические и нейропсихологическое обследование 90 пациентов, которые были разделены на

группы по 30 человек: с БА, СоД и глаукомой. Нейропсихологическое обследование включало шкалы MMSE, MoCA, FAB, тесты рисования и копирования часов, на семантическую и фонетическую речевую активность. Каждая группа, БА и СоД, включала 30% мужчин и 70% женщин, медиана возраста составила 65 [61; 67] \ 66 [60; 69] лет соответственно, в группу глаукомы было включено 33,3% мужчин и 66,7% женщин, медиана возраста - 70 [62; 76] лет. При сопоставлении групп значимых статистических различий по полу и возрасту не выявлено ($p > 0,05$).

В нашем исследовании число женщин в группе БА преобладает над мужчинами, что не противоречит данным литературы, которые утверждают, что показатели распространённости БА среди женщин выше, чем у мужчин [174, 219] и, наоборот, СоД более распространена у мужчин [202, 211, 225]. Однако в группе СоД также преобладают женщины, это можно объяснить развитием более тяжелой сосудистой катастрофы у мужчин, которая не позволила включить их в наше исследование. По литературным данным распространённость глаукомы выше почти в 3 раза у женщин, чем у мужчин [48], что соответствует нашей выборке.

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, что следует связать с особенностями манифестации сосудистых и нейродегенеративных заболеваний.

Большинство пациентов имели высшее образование: в группе БА – 46,6%, СоД – 53,3%, глаукома – 76,6%, среднее образование: в группе БА – 43,3% , СоД – 43,3% , глаукома - 23,3%, неполное среднее: в группе БА – 10%, СоД – 3,3%. Большинство пациентов в ходе своей трудовой деятельности занимались умственным трудом: в группе БА – 70%, СоД – 76,2%, глаукома - 90%, физическим: БА – 30%, СоД – 23,3, глаукома – 10%. Это позволило говорить о сопоставимости групп по исходному социально-экономическому статусу.

В нашем исследовании наибольшую значимость у обследуемых групп больных имела АГ которая была выявлена в 100% случаев в группе СоД, в 43,3% в

группе БА и 56,6% в группе глаукомы. Второе место среди факторов рисков занимал сахарный диабет в группе СоД - 76,6% случаев, в группе БА - 53,3%, в группе глаукомы - 43,3%. Большое значение среди факторов риска занимало курение в группе глаукомы - 43,3%, в группе СоД - 30%, в группе БА - 36,6%. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, наблюдались в группе СоД в 16,6% случаев и в группе глаукомы - 10%. Необходимо отметить, наследственная предрасположенность в группе БА отмечалась в 10% случаев, в группе СоД – 63,3% случаев и группе глаукомы – 23,3% случаев. Полученные результаты согласуются с данными многих исследователей Гавриловой С.И. и соавт. (1999), Парфенов В.А. с соавт. (2008), Захаров В.В. с соавт. (2009), Яхно Н.Н. с соавт. (2010), Patterson С. с соавт. (2008), Егоров Е.А. и Еричев В.П. (2018) [16, 27, 42, 82, 83, 209].

При анализе клиничко-неврологического обследования пациентов обращали на себя внимание неврологические нарушения, которые определялись во всех трех группах и были представлены двигательными (пирамидный синдром, нарушение ходьбы и постуральная неустойчивость) расстройствами, псевдобульбарным и цефалгическим синдромами.

В клинике неврологических нарушений у пациентов с СоД преобладает очаговая неврологическая симптоматика в виде различных проявлений пирамидного и псевдобульбарного синдромов. В 83,3% случаев наблюдался пирамидный синдром, данная закономерность является вполне очевидной, так как в группе с СоД большинство пациентов перенесли сосудистую катастрофу (инфаркт головного мозга). В основе, пирамидной симптоматики лежало повышение сухожильных рефлексов, повышение мышечного тонуса по пирамидному типу, гемипарез до 4 - 4,5 баллов, наличие патологических рефлексов. В 66% случаев наблюдался псевдобульбарный синдром, который проявлялся дизартрией, дисфонией, дисфагией, повышением глоточного рефлекса и/или рефлекса с мягкого нёба, слюнотечением, однако в нашем исследовании основу псевдобульбарного синдрома составила - дизартрия.

Нарушение ходьбы в виде лобной дисбазии наблюдалась у 12 (40%) пациентов с СоД ($p < 0,05$). Постуральная неустойчивость, так же достоверно чаще

определялась в группе СоД – 10 (33,3%); ($p < 0,05$). Нами не обнаружено корреляционной связи пирамидного синдрома и лобной дисбазии с полом и возрастом пациентов. В 76,6% случаев наблюдался цефалгический синдром, который характеризовался головной болью на фоне повышения артериального давления, которая сопровождалась тошнотой, рвотой и обострялась при физической и психоэмоциональной нагрузки, выявлена корреляционная связь с полом пациента ($r = 0,18$; $p < 0,05$), у мужчин достоверно чаще развивался цефалгический синдром, возможно из-за недостаточного контроля цифр артериального давления.

Анализируя данные клинико-неврологического исследования у пациентов с БА, нами выявлено нарушение ходьбы в виде лобной дисбазии 13,4% случаев, в 20 % случаев наблюдалась постуральная неустойчивость на стадии тяжелой деменции, в 6% случаев выявлялись нарушение речи в виде дизартрии, данные нарушения были характерны для пациентов с тяжелой деменцией. Аналогичные данные неврологического статуса у пациентов с БА были получены в исследовании О. С. Левина и С. И. Гавриловой [62].

Клиника неврологических нарушений при глаукоме характеризовалась полиморфизмом, ведущим синдромом являлся цефалгический, который наблюдался в 60% случаев, и имел характер головной боли напряжения, 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% нарушения постуральной неустойчивости и в 10% наблюдалась дизартрия.

Таким образом, неврологическая симптоматика в группа БА и глаукома схожа и характеризуется полиморфизмом, клинические проявления отражают мозаичность распространённости дегенеративного процесса, очаговой неврологической симптоматики в данных группах выявлено не было.

По результатам когнитивного тестирования у пациентов с БА наблюдалось характерное снижение всех исследуемых когнитивных шкал, но обращает на себя внимание снижение баллов по шкале MMSE (14 [10; 18] баллов), при

относительном снижении баллов по шкале FAB (9 [9; 11] баллов), так же при проведении тестов на речевую активность более была нарушена семантическая ассоциация (9,5 [7; 10] баллов) по сравнению с фонетической (8 [6; 9] баллов), при проведении МоСа теста при запоминании 5 слов, семантические подсказки оказывались неэффективны, что является признаком дисфункции в височно – лимбической системе. Пациенты не были способны правильно не только самостоятельно нарисовать часы (тест «рисования часов», 4 [3; 5] баллов), но и скопировать часы (тест «копирования часов», 6 [4; 6] баллов), что свидетельствует о первичном расстройстве зрительно-пространственных функций, в частности, связанных с дисфункцией теменных отделов коры.

При анализе когнитивных тестов у пациентов с СоД обращало на себя внимание значительное снижение баллов по шкале FAB (11 [10; 11] баллов), при достаточно высоких баллах по шкале MMSE (22 [19; 23] баллов). При проведении тестов на речевую активность было снижено количество фонетических ассоциаций (9,5 [9; 10] баллов) при относительной сохранности семантической речевой активности (11 [11; 12] баллов), что характерно для подкорково-лобной дисфункции. Так же при проведении тестов рисования и копирования часов (6 [5; 6]/7 [6; 8] баллов), пациенты не были способны правильно самостоятельно нарисовать часы, но при этом было сохранено копирование циферблата, что указывает на дисфункцию лобных долей.

По результатам нейропсихологического обследования пациентов с глаукомой по нейропсихологическим шкалам (MMSE - 26 [24; 28] баллов, МоСа – 24 [22; 26] баллов, FAB – 14,5 [12; 16] баллов), характерно снижение баллов по шкале MMSE, при относительно незначительном снижении по шкале FAB, так же обращает на себя внимание снижение зрительно-пространственной функции (тест «рисования часов» 8 [4; 9] баллов) и беглости речи (тесты на фонетическую 11 [9; 13] баллов и семантическую речевую активность 13 [11; 14] баллов).

Анализируя полученные данные, можно говорить о схожести когнитивного дефицита пациентов группы БА и глаукомы, которые характеризуются снижением памяти, зрительно-пространственной функции и нарушением речи, которые

связаны с дисфункцией в височно – лимбической системе и теменных отделов коры. Для пациентов с СоД обращают на себя нарушения концентрации внимания и трудности поддержания интеллектуальной активности в течение необходимого времени, больные не могут правильно организовать свою деятельность, они часто оставляют начатое дело, быстро устают, не могут одновременно работать с несколькими источниками информации или быстро переходить от одной задачи к другой, что характерно для исполнительной дисфункции вследствие поражения лобно-подкорковых отделов.

При оценке выраженности когнитивного дефицита в группе БА по шкале MMSE легкая степень наблюдалась у 20%, средняя степень 56,7% и тяжелая деменцию – 23,3%. По результатам шкалы FAB все пациенты имели выраженные изменения когнитивных функций дизрегуляторного типа. В нашей выборке женщины статистически чаще страдали деменцией средней степени тяжести.

При оценке выраженности когнитивного дефицита в группе СоД по шкале MMSE 100% имели деменцию, по степени тяжести пациенты разделились следующим образом 76,7% имели легкую, 20% – среднюю, 3,3% - тяжелую степени тяжести. При оценки лобной дисфункции выраженная лобная дисфункция наблюдалась в 100% случаев (30 человек). Была выявлена обратная корреляционная связь по всем шкалам с возрастом пациентов. То есть при увеличении возраста пациента балл по шкале снижался, соответственно увеличивалась тяжесть когнитивного дефицита. Корреляционной взаимосвязи с полом пациентов выявлено не было.

У пациентов в группе глаукомы по данным шкалы MoCA умеренными когнитивными нарушениями страдали 63,3%, остальные 36,7% соответствовали норме. 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 дизрегуляторный тип когнитивного дефицита наблюдался у 13,3%, умеренная лобная дисфункция в 46,7% и норма в 40%. Корреляций пола и выраженности когнитивного дефицита не получено, также не получено корреляционной связи с возрастом пациентов.

На втором этапе нашей работы всем пациентам (90 человек) проводилось комплексное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, определение рефракции, измерение внутриглазного давления, исследование переднего отрезка глаза и глазного дна. По результатам офтальмологического исследования в группах БА и СоД была выявлена значимая офтальмологическая патология: глаукома, ПЭС, ВМД. Каждая из групп, БА и СоД, была разделена на три группы: глаукома, ПЭС, ВМД и пациенты без офтальмологической патологии. Было выявлено, что статистически чаще пациенты с БА страдают глаукомой, ПЭС и ВМД, чем пациенты с СоД, аналогичные результаты были представлены в литературе [33, 175, 184], но предшествующие исследования сравнивали БА и здоровую популяцию. Мы же обнаружили различия в частоте встречаемости офтальмологической патологии у пациентов с деменциями (СоД и БА). В группе СоД преобладали пациенты без офтальмологической патологии (80%).

Далее в этих группах мы оценивали выраженность когнитивного дефицита, для каждой из групп. При анализе данных когнитивных шкал в группе БА отмечается более выраженный когнитивный дефицит (низкие баллы по всем когнитивным шкалам) у больных с выявленной глаукомой по сравнению с пациентами, не имеющими офтальмологическую патологию. Статистически значимые различия определялись по шкале FAB, MoCA, MMSE наименьший балл определялся у пациентов с глаукомой (7 [6; 11] \ 12 [10; 21] \ 11[8; 20] баллов), по сравнению с пациентами без офтальмологической патологии (10,6 [9; 11] \ 20 [14; 21] \ 20 [14; 20] баллов); ($p < 0,05$). Так же выявлены статистические различия в тесте на семантическую речевую активность, который выявил наибольший когнитивный дефицит в группе глаукомы (8 [7; 9] баллов) по сравнению с группой без офтальмологической патологии (10,5 [10; 11] баллов); ($p < 0,05$). В нашем исследовании не выявлено статистически значимых различий по тесту на фонетическую речевую активность, тестам «рисования и копирования часов», однако клинически когнитивный дефицит более выражен у пациентов с глаукомой, чем у пациентов без офтальмологической патологии.

В целом, на основании когнитивного статуса, 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.

После проведенных стандартных офтальмологических методов исследования проводилась спектральная ОКТ 90 пациентам, которые были разделены на три группы: БА (57 глаз), СоД (60 глаз) и глаукома (44 глаза), в исследовании оценивалась толщина слоев сетчатки.

Обнаружены статистически значимые снижения средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки в верхнем и нижнем височных квадрантах у пациентов с БА и глаукомой по сравнению с СоД ($p=0,05$). Средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон является наиболее изучаемым в литературе параметром [98, 117, 145, 165, 179, 186, 194, 207, 215], в том числе и мета-анализов [152, 168, 191, 222, 235], хотя в нескольких исследованиях не обнаружено истончения перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки при БА [32, 140], хотелось бы отметить, что данные исследования сравнивались с группой контроля (здоровыми), мы же сравнивали разные виды деменции (СоД и БА) и глаукому. Нами были получены статистически значимые различия в перифовеальной области верхнего и нижнего квадрантов сетчатки, слоя нервных волокон, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя, так же индексе глобальных потерь ганглиозного слоя и толщине внутреннего плексиформного слоя. В группе СоД обнаружено статистически значимое снижение фовеи в ганглиозных клетках сетчатки и внутреннем плексиформном слое сетчатки. Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что при БА дегенеративные изменения сетчатки наблюдаются в перифовеальной области, а при СоД процесс более выражен в фовеальной (центральной) области сетчатки.

При изучении корреляций между параметрами нейроархитектоники сетчатки и состоянием когнитивных функций обнаружена слабая положительная взаимосвязь между балльной оценкой по шкале МоСА и толщиной перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки верхнего и нижнего височных квадрантов в группе БА и глаукомы ($r=0,26 \setminus 0,21$; $p<0,05 \setminus r=0,28$; $p<0,05$), также между толщиной слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки в перифовеальной области нижнего квадранта со шкалой МоСА, MMSE, тестом на семантическую речевую активность и тестом «рисования часов». В группе СоД наблюдается слабая корреляционная связь толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки верхнего височного квадранта со шкалами МоСа ($r=0,29$; $p<0,05$), MMSE ($r=0,25$; $p<0,05$). В группе глаукомы была получена прямая корреляционная связь толщины слоев ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки во всех квадрантах с семантической речевой активностью.

Все полученные корреляционные связи были прямыми (положительными), таким образом, можно сказать, что чем более выражен когнитивный дефицит, тем больше степень дегенерации в слоях перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки височной области, перифовеальной области нижнего квадранта сетчатки, ганглиозных клеток и внутреннем плексиформном слоях сетчатки в группе БА. В группе СоД, чем более выражен когнитивный дефицит, тем больше степень дегенерации клеток в фовеальной области внутреннего плексиформного слоя сетчатки. В литературе показана положительная корреляция между баллами по шкалам и средней толщиной сетчатки в макуле, а также между другими когнитивными шкалами и средней толщиной комплекса, включающего тела ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой [109, 120, 158], однако некоторые исследователи не обнаружили статистически значимой корреляции между параметрами нейроархитектоники сетчатки и балльной оценкой по шкалам [137, 205].

В группе БА и глаукомы основные корреляционные связи прослеживались между толщиной слоев сетчатки и тестом на семантическую речевую активность,

то есть при снижении семантических ассоциаций у пациента уменьшалась толщина слоя сетчатки, а именно толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки верхнего височного квадранта и перифовеальной области нижнего квадранта слоев ганглиозных клеток и нервных волокон сетчатки.

Обобщая полученные нами данные, следует сказать, что и при БА, и при глаукоме мы наблюдаем признаки нейродегенерации на различных участках зрительного пути. При БА дегенеративный процесс распространяется на зрительные центры, страдают не только центральные отделы зрительного анализатора, но и периферические его отделы. Выявленные в ходе нашего исследования изменения свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс ЦНС у пациентов с глаукомой. Таким образом, комплексное офтальмологическое обследование может стать одним из ключевых и доступных методов ранней диагностики БА, и в свою очередь комплексное неврологическое и нейропсихологическое обследование больных с офтальмологической патологией позволит выявить на ранних этапах когнитивные нарушения.

ВЫВОДЫ

1) У пациентов с БА наиболее выраженными были мнестические расстройства по гиппокампальному типу и зрительно-пространственные нарушения. У пациентов с СоД на первый план выступали нарушения исполнительных функций. В группе открытоугольной глаукомы преобладали зрительно-пространственные нарушения, снижение семантической речевой активности при сохранной фонетической речевой активности, а также нарушения памяти по гиппокампальному 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), псевдоэкзофтальмического синдрома (20% случаев), возрастной макулярной дегенерации (16,7% случаев), в группе сосудистой деменции 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 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 внутреннем плексиформном слое. 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, ганглиозных клеток, внутреннего плексиформного слоя и нервных волокон сетчатки в фовеальной области и нижнего квадранта перифовеальной областей.

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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADI – Международная Альцгеймеровская ассоциация

DSM – Справочник Американской психиатрической ассоциации по диагностике и статистике психических расстройств (в настоящее время актуальна версия DSM-5)

FAB – батарея тестов лобной дисфункции

G - средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон сетчатки

GCC – ганглиозные клетки сетчатки

GVL – индекс глобальных потерь

IPL – внутренний плексиформный слой

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MoCA – Монреальская шкала оценки нейрокогнитивных функций

N - назальный сегмент

NFL – слой нервных волокон

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

PIT- питтсбургское вещество

Retina – сетчатка

Rim – минимальная ширина нейроретинального ободка

RNFL – перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки

T - темпоральный сегмент

TI - нижне-темпоральный сегмент

TS - верхне-темпоральный сегмент

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БА – болезнь Альцгеймера

ВМД – возрастная макулярная дегенерация

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГБУЗ - государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГКБ - городская клиническая больница

ДЗМ - департамент здравоохранения Москвы

ДЗН – диск зрительного нерва

МКБ-10 - международная классификации болезней 10-го пересмотра

МРТ - магнитно-резонансная томография

НИИ – научно-исследовательский институт

ОКТ – спектральная оптическая когерентная томография

ОФЭТ – однофоновая эмиссионная компьютерная томография

ПЭС – псевдоэксфолиативный синдром

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РАМН – российская академия медицинских наук

РНИМУ – Российский национальный исследовательский медицинский университет

СоД - сосудистая деменция

США – Соединенные штаны Америки

ТРЧ – тест рисования часов

УКР – умеренные когнитивные нарушения

ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение

ФДГ – F18 – дезоксиглюкоза

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭКГ- электрокардиография

ЭХО-КГ - эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алпатов, С.А. Возрастная макулярная дегенерация / С.А. Алпатов, А.Г. Щуко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 176 с.
2. Белоусов, Ю.Б. Клинико-экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России / Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, Д.Ю. Белоусов, А.С. Бекетов // Качественная клиническая практика. - 2009. - №1. - С. 328
3. Боголепова, А.Н. Когнитивные нарушения у больных с цереброваскулярной патологией / А. Н. Боголепова // Лечение заболеваний нервной системы. – 2011. – Т. 3 – № 3 – С. 16–22.
4. Боголепова, А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению сосудистой деменции / А. Н. Боголепова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 57 – С. 12–17.
5. Боголепова, А.Н. Лечение когнитивных нарушений сосудистого генеза / А. Н. Боголепова // МОВАЛИС® – 2015. – С. 77.
6. Боголепова, А.Н. Постинсультные когнитивные нарушения и возможности их коррекции/А.Н. Боголепова// Медицинский совет. – 2015. – №. 5. - С. 24-27.
7. Боголепова, А.Н. Современная концепция смешанной деменции / А. Н. Боголепова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115 – № 5 – С. 120–126.
8. Боголепова, А.Н. Модифицируемые факторы риска и современные подходы к терапии деменции [Текст] / А.Н. Боголепова // Медицинский совет. – 2015. – № 10. – С. 28-33.
9. Бровкина, А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей / А. Ф. Бровкина, В. В. Вальский, Г. А. Гусев. - М.: Медицина – 2002. – 57–107с.
10. Бугрова, С.Г. Патогенетические механизмы формирования когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии, дифференциальная

диагностика с болезнью Альцгеймера, лечение на амбулаторном этапе: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.11 / Бугрова Светлана Геннадьевна. - Иваново., 2011. - 20с.

11. Волков, В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении: Руководство для врачей / В. В. Волков. – М.: Медицина - 2001. - 60 - 100с.

12. Волков, В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе) / В. В. Волков // Глаукома. – 2004. – №. 1 – С. 57–68.

13. Гаврилова, С.И. Психические расстройства в населении пожилого и старческого возраста (клинико-статистическое и клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дис.... докт. мед. наук: 14.01.11/Гаврилова Светлана Ивановна. М. – 1984. – 10 с.

14. Гаврилова, С.И. Современные стратегии патогенетической терапии болезни Альцгеймера / С.И. Гаврилова, Г.А. Жариков // Вестник РАМН. -2001. - №. 7. - С. 13-18.

15. Гаврилова, С.И. Болезнь Альцгеймера: современные представления о диагностике и терапии / С. И. Гаврилова. - 2-е изд., перераб. и доп – М., 2012. - 136 с.

16. Гаврилова, С.И. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения / С.И. Гаврилова, Я.Б. Калын // Вестник РАМН. - 2002. - №.9. - С. 15-20.

17. Гаврилова, С. И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии / И. С. Гаврилова // Социальная и клиническая психиатрия. - 2006. - Т. 16 (3). - С. 5—11.

18. Григорьева, Е.Г. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных глаукомой с нормальным давлением / Е. Г. Григорьева // Глаукома. – 2003. – № 3 – С.11–14.

19. Гусев, Е. И. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации/ Е. И. Гусев , В. И.Скворцова, В. В. Крылов. //Неврологический вестник. – 2007. – Т. 39. – №. 1. – С. 128-133.
20. Гусев, Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях / Е.И. Гусев, А.Н. Боголепова. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. –176 с.
21. Гусев, Е.И. Нервные болезни / Е.И. Гусев, В.Е. Гречко, Г.С. Бурд. - М.: Медицина, 1988. - 639 с.
22. Гусев, Е.И.Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, Г. С. Бурд – М.: Медицина, 2000. - 374 с.
23. Гусев, Е.И. Церебральный инсульт: проблемы и решения / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, М. Ю. Мартынов, П. Р. Камчатнов // Вестник РГМУ. – 2006. – Т. 4 – № 51. – С. 28-32.
24. Гусев, Е.И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е.И. Гусев, А.С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115 – № 3. – С.4-8.
25. Дамулин, И.В. Когнитивные расстройства сосудистого генеза: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Нервные болезни. – 2012. – № 4. – С.14-20.
26. Дамулин, И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / И.В. Дамулин // Под ред. Н.Н. Яхно. - М., 2002. – 85 с.
27. Егоров, Е.А. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы / Е. А. Егоров, В. П. Еричев, А. Л. Онищенко, С. Ю. Петров, А. В. Куроедов, А. А. Антонов, А. А. Витков // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2018. – Т. 18 – № 3 - С. 140 - 145.
28. Егоров, Е.А. Современные аспекты патогенеза, диагностики, клиники и лечения возрастной макулярной дегенерации / Е. А. Егоров, И. А. Романенко //

Офтальмология. – 2009. – Т. 6 – № 1 – С.51–55.

29. Емелин, А.Ю. Новые критерии диагностики болезни Альцгеймера / А. Ю. Емелин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 4 - С. 140.

30. Емелин, А.Ю. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций / А. Ю. Емелин, М. М. Одинак, Г. Е. Труфанов, И. В. Бойков, С. В. Воробьев, А. В. Кашин, В. Ю. Лобзин, В. Н. Киселев, М. В. Резванцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 4 – С. 46–51.

31. Еричев, В.П. Диагностическое значение статической периметрии и электрофизиологических исследований при глаукоме и болезни Альцгеймера / В. П. Еричев, Л. А. Панюшкина, И. А. Ронзина // Национальный журнал глаукома. – 2016. – Т. 15 – № 2 – С. 11–18.

32. Еричев, В.П. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера / В. П. Еричев, Л. А. Панюшкина, А. В. Фомин // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2013. – № 1 – С. 5–10.

33. Еричев, В.П. Глаукома и нейродегенеративные заболевания / В. П. Еричев, В. П. Туманов, Л. А. Панюшкина // Национальный журнал глаукома – 2012. – № 1 – С. 62–68.

34. Ермилов, В.В. Старческий амилоидоз глаза как проявление старческого церебрального амилоидоза / В. В. Ермилов // Архив патологии – 1993. – Т. 55 – № 6 – С. 39–42.

35. Ермилов, В.В. Корреляция метаболических нарушений в структурах глаза со старением, апоптозом и зависимыми от возраста заболеваниями / В. В. Ермилов, О. В. Махонина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1 (37) - С. 67 - 70.

36. Ермилов, В.В. Старческий локальный амилоидоз при возрастной макулярной дегенерации и болезни альцгеймера / В. В. Ермилов, А. А. Нестерова,

О. В. Махонина // Геронтология. – 2014. – № 1 – С. 4–22.

37. Ермилов, В.В., Трофименко О.В. Старческий локальный амилоидоз заднего отдела глаза.// Тезисы докл. 7 съезда офтальмолог. - ч.1. - 2000 - 433 с.

38. Ермилов, В.В. Болезнь Альцгеймера и геронтоофтальмологические заболевания в аспекте амилоидогенеза / В. В. Ермилов, И. Н. Тюренков, А. А. Нестерова, В. Л. Загребин // Архив патологии. – 2013. – Т. 75 – № 2 – С. 37–42.

39. Журавлева, А.Н. Аутоиммунные процессы при глаукоме / А. Н. Журавлева // Офтальмоиммунология. Итоги и перспективы сб. науч. ст – 2007. – С. 117–120.

40. Журавлева, А. Н. Склеральный компонент в глаукомном процессе: автореф. дис.. канд. мед. наук: 14.01.07. / Журавлева Анастасия Николаевна. - М., 2010. - 20 с.

41. Журавлева, А.Н. Коллагеновая теория старения и генетический код в патогенезе глаукомы / А. Н. Журавлева, Л. Д. Андреева, В. В. Нероев // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15 – № 8–9 – С.78.

42. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом / В. В. Захаров, В. Б. Сосина // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14 – № 4 – С. 54–58.

43. Зиангирова, Г.Г. Локальный старческий амилоидоз глаза в патогенезе открытоугольной глаукомы и псевдоэкзофтальмического синдрома / Г. Г. Зиангирова, О. В. Антонова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 2 – С. 40–44.

44. Кадыков, А.С. Сосудистые когнитивные нарушения: диагностика и лечение / А. С. Кадыков, Н. В. Шапаронова, Е. М. Кашина // Cons. medicum – 2015. – Т. 17 – № 9 – С. 55–58.

45. Кадыков, А.С. Когнитивные нарушения при сосудистых и дегенеративных заболеваниях головного мозга: диагностика и лечение / А. С.

- Кадыков, Н. В. Шахпаронова, Е. М. Кашина // Фарматека. – 2016. – № 9 – С. 66-71.
46. Калын, Я.Б. Деменции альцгеймеровского типа: эпидемиология и факторы риска / Я. Б. Калын, А. Л. Брацун // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2001. - Т. 3, приложение № 2. - С. 7-9.
47. Киселева, О.А. Наследственность-фактор риска или одно из звеньев в патогенезе первичной глаукомы? / О. А. Киселева, А. Н. Журавлева, Ш. А. Халилов // Офтальмология. – 2011. – Т. 8 – № 4 – С. 4-7.
48. Киселева, О.А. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в России и странах СНГ / О. А. Киселева, О. В. Робустова, А. М. Бессмертный, Е. К. Захарова, Р. В. Авдеев // Офтальмология. – 2014. – Т. 10 – № 4 – С. 11-15.
49. Киселева, Т.Н. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации / Т. Н. Киселева, Е. А. Кравчук, Ю. М. Лагутина // Клиническая офтальмология. – 2006. – Т. 7 – № 3 – С. 99-102.
50. Кубарко, А.И. Состояние сосудов сетчатки, световой чувствительности зрительной системы и их связь со структурными изменениями в головном мозге у пациентов с артериальной гипертензией/ Кубарко А.И., Бур Е.А., Кубарко Ю.А., Авдей Л.Л.// Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски. - 2017. - Т. 1 - № 1 - С. 89-98.
51. Курышева, Н. И. Глаукомная оптическая нейропатия / Н. И. Курышева. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 136 с.
52. Курышева, Н.И. Псевдоэкссфолиативный синдром и псевдо-экссфолиативная глаукома: учебно-метод. пособие. — М., 2008. — 62 с.
53. Курышева, Н.И. Применение физиологических регуляторов репарации в хирургии глаукомы (клинико-иммунологическое исследование) / Н. И. Курышева, С. А. Марных, С. А. Борзинок, М. В. Бочкарев, Е. Н. Долгина, М. В. Кизеев //

Вестник офтальмологии. – 2005. – Т. 6 – С. 21–25.

54. Курьшева, Н.И., Слепова О.С., Стрижова Е.В. Роль системной аутоиммунизации к ДНК в развитии избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций // «Пролиферативный синдром в офтальмологии». Тезисы II Международной научно-практической конференции. - М., - 2002. - С. 83.

55. Курьшева, Н.И. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы / Н. И. Курьшева, М. А. Царегородцева // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2011. – № 1 – С.58–63.

56. Левин, О.С. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте / О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2006. - № 8. – С.42-49.

57. Левин, О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы / О.С. Левин // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11 – № 2. – С.55-61.

58. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 255 с.

59. Левин, О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции / О.С. Левин. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 185 с.

60. Левин, О.С. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы / О. С. Левин, Е. Е. Васенина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски – 2016. – Т. 116 – № 6 – С.3–9.

61. Левин, О.С. Отставленное прогрессирование когнитивных нарушений после ишемического инсульта: причины и подходы к коррекции / О. С. Левин, Е. Е. Васенина, М. А. Дударова, А. Ш. Чимагомедова // Современная терапия в психиатрии и неврологии – 2017. – № 4 - С.7-9.

62. Левин, О.С. Неврологические нарушения при болезни Альцгеймера / О.

С. Левин, С. И. Гаврилова, Л. В. Жданеева // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова – 2010. – Т. 110 – № 7 – С. 4–8.

63. Левин, О.С. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению / О. С. Левин, Н. И. Усольцева, Н. А. Юнищенко // Трудный пациент – 2007. – Т. 5 – № 8 С. 6-9.

64. Левин, О.С. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии—можно ли в старые мехи налить молодое вино? / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова, Т. А. Полякова, А. В. Араблинский // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски – 2018. – Т. 118 – № 6 – С.13–26.

65. Либман, Е.С. Современные позиции клинико-социальной офтальмологии / Е. С. Либман // Вестник офтальмологии. – 2004. – Т. 120 – № 1 – С.10–12.

66. Локшина, А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / А. Б. Локшина, В. В. Захаров // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11 – №1 – С.57–64.

67. Макушкин, Е. В.Комплексная психолого-психиатрическая экспертиза несовершеннолетних с расстройствами личности. Методические рекомендации/ Е.В.Макушкин, Ю. И. Полищук, Н. К. Рунихина, Е. А. Панченко //Психическое здоровье. – 2012. – Т. 10. – №. 5. – С. 15-23.

68. Мамиконян, В.Р. Сравнительная оценка некоторых морфометрических показателей при проведении оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной офтальмоскопии в ранней диагностике глаукомы / В. Р. Мамиконян, Э. Э. Казарян, Н. С. Галоян, О. А. Шмелева-Демир // Вестник офтальмологии. – 2011. – Т. 127 – № 2 – С.18–20.

69. Нероев, В.В. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации / В. В. Нероев, О. А. Киселева, А. М. Бессмертный // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6 – № 3 – С.43–46.

70. Нероев, В.В. Электроретинография у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией / В. В. Нероев, Е. П. Лантух, М. В. Зуева, И. В. Цапенко, М. А. Фролов, М. В. Рябина, П. А. Гончар // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6 – № 3 – С.48–53.

71. Нестеров, А.П. Новые тенденции в консервативном лечении глаукомы / А. П. Нестеров // Вестн. офтальмолога. – 1995. – Т. 4 – С.3–5.

72. Нестеров, А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения / А. П. Нестеров // Клиническая офтальмология. – 2000. – Т. 1 – № 1 – С.4–5.

73. Нестеров, А.П. Глаукома: этапы ее развития, лечение и роль диспансеризации / А.П. Нестеров // VI Всероссийская школа офтальмолога : сб. науч. тр. М., 2007. - С. 17-21.

74. Одинак, М.М. Тактика комплексной терапии и реабилитации больных с посттравматическими когнитивными нарушениями / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, С. В. Воробьев, А. П. Коваленко, В. Ю. Лобзин // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332 – № 1 – С.17–23.

75. Одинак, М.М. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций / М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин // Психиатрия. – 2009. – № 1 – С. 57–61.

76. Одинак, М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю., Воробьев С.В. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений [Электронный ресурс]./ М. М. Одинак, А. Ю. Емелин, В. Ю. Лобзин, С. В. Воробьев, В. Н. Киселев //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012. - №4(2). - Режим доступа <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2509.html>.

77. Рамеев, В.В. Амилоидоз: вопросы диагностики и лечения / В. В. Рамеев, Л. В. Козловская, И. А. Саркисова // Клиницист. – 2006. – № 4. - С. 35-42.

78. Рукина, Д.А. Исследование содержания интерлейкина-17 у пациентов с

первичной открытоугольной глаукомой / Д. А. Рукина // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – Т. 1 – № 9. – С.118-120.

79. Самуилов, В.Д. Программируемая клеточная смерть / В. Д. Самуилов, А. В. Олескин, Е. М. Лагунова // *Биохимия*. – 2000. – Т. 65 – № 8 – С.1029–1046.

80. Сербин, М.Е. Апоптоз и его молекулярные эффекторы/Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии / М. Е. Сербин, Е. В. Щербак–Томск Сибирский государственный медицинский университет, 2004. – 38с.

81. Серов, В.В. Локальные формы амилоидоза как проявление возрастной патологии: новый взгляд на проблему / В. В. Серов // *Архив патологоанатома* – 1994. – Т. 5 – С.39–43.

82. Сосина, В.Б. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа / В. Б. Сосина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // *Неврологический журнал*. – 2010. – Т. 15 – № 4 – С.25–30.

83. Старчина, Ю.А. Когнитивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией / Ю. А. Старчина, В. А. Парфенов, И. Е. Чазова, Т. С. Пустовитова, Н. Н. Яхно // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2008. – Т. 4 – С.39–43.

84. Табеева, Г.Р. Клиническая феноменология, механизмы формирования и патогенетическая терапия ранних проявлений хронической ишемии мозга / Г. Р. Табеева // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2015. – Т. 24 – № 4 – С.81–87.

85. Табеева, Г.Р. Смешанная деменция: роль цереброваскулярной патологии / Г. Р. Табеева // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2018. – Т. 118 – № 9 – С.111–116.

86. Тиганов, А.С. Нейроархитектоника сетчатки пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения (предварительные результаты) / А. С. Тиганов, В. С. Акопян, С. И. Гаврилова, Н. С. Семенова, Я. Б. Федорова, Е. В. Гурова // *Офтальмология*. – 2014. – Т. 9 – № 4 – С.43–46.

87. Ярилин, А.А. Апоптоз и его роль в целостном организме / А. А. Ярилин // Глаукома. – 2003. – Т. 2 – С.46–54.
88. Яхно, Н. Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврологический журнал. – 2006. – Т. 11. – №.1. – С. 4-12.
89. Яхно, Н.Н. Деменции: руководство для врачей / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров, А.Б. Локшина. - М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 272 с.
90. Яхно, Н.Н. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / Н. Н. Яхно, А. Б. Локшина, В. В. Захаров // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11 – № 9 – С. 38–39.
91. Яхно, Н.Н. Болезнь Альцгеймера: клиника, патогенез, лечение / Н. Н. Яхно, И. С. Преображенская // РМЖ – 2006. – Т. 9 – С.641–646.
92. Anderson, D.H. Age-related macular degeneration-emerging pathogenetic and therapeutic concepts / К. М. Gehrs, D. H. Anderson, L. V Johnson, G. S. Hageman // Ann. Med. – 2006. – Т. 38 – № 7 – P. 450-471.
93. Adalbert, R. Axon pathology in age-related neurodegenerative disorder / R. Adalbert, M. P. Coleman // Neuropathology and applied neurobiology. – 2013. – Т. 39. – №. 2. – P. 90-108.
94. World Health Organization et al. Dementia fact sheet N. 362, 2015 // Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. [Last accessed on 2015 Apr 22]. – 2017.
95. Adalbert, R. Aβ, tau and ApoE4 in Alzheimer's disease: the axonal connection / R. Adalbert, J. Gilley, M. P. Coleman // Trends Mol. Med. – 2007. – Т. 13 – № 4 – P.135-142.
96. Alexopoulos, P. Conflicting cerebrospinal fluid biomarkers and progression to dementia due to Alzheimer's disease / P. Alexopoulos, L. Werle, J. Roesler, N. Thierjung, L. S. Gleixner, I. Yakushev, N. Laskaris, S. Wagenpfeil, P. Gourzis, A. Kurz // Alzheimers. Res. Ther. – 2016. – Т. 8 – № 1 – P. 51.

97. Armstrong, R.A. Visual field defects in Alzheimer's disease patients may reflect differential pathology in the primary visual cortex. / R. A. Armstrong // *Optom. Vis. Sci. Off. Publ. Am. Acad. Optom.* – 1996. – T. 73 – № 11 – P. 677-682.

98. Ascaso, F.J. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study / F. J. Ascaso, N. Cruz, P. J. Modrego, R. Lopez-Anton, J. Santabárbara, L. F. Pascual, A. Lobo, J. A. Cristóbal // *J. Neurol.* – 2014. – T. 261 – № 8 – P. 1522-1530.

99. Ascaso, F.J. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: A short report / F. J. Ascaso, C. Laura, M. Á. Quintanilla, L. Gutiérrez Galve, R. López-Antón, J. A. Cristóbal, A. Lobo // *Eur. J. Psychiatry.* – 2011. – T. 24 – № 4 – P. 227-235.

100. Atiya, M. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer disease: a review / M. Atiya, B. T. Hyman, M. S. Albert, R. Killiany // *Alzheimer Dis.* – 2003. – T. 17 – № 3 – P. 177-185.

101. Bach-Holm, D. Normal tension glaucoma and Alzheimer disease: comorbidity? / D. Bach-Holm, S. V. Kessing, U. Mogensen, J. L. Forman, P. K. Andersen, L. V. Kessing // *Acta Ophthalmol.* – 2012. – T. 90 – № 7 – P. 683-685.

102. Bambo, M.P. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: a potential new biomarker / M. P. Bambo, E. Garcia-Martin, F. Gutierrez-Ruiz, J. Pinilla, S. Perez-Olivan, J. M. Larrosa, V. Polo, L. Pablo // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2015. – T. 132 – P. 68–73.

103. Barnes, D.E. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence / D. E. Barnes, K. Yaffe // *Lancet Neurol.* – 2011. – T. 10 – № 9 – P. 819-288.

104. Barrett-Connor, E. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? / E. Barrett-Connor, K.-T. Khaw // *Am. J. Epidemiol.* – 1988. – T. 128 – № 1 – P. 116-123.

105. Bayer, A.U. High Occurrence Rate of Glaucoma among Patients with Alzheimer's Disease / A. U. Bayer, F. Ferrari, C. Erb // *Eur. Neurol.* – 2002. – T. 47 – № 3 – P. 165-168.

106. Bayhan, H.A. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography / H. A. Bayhan, S. Aslan Bayhan, A. Celikbilek, N. Tanık, C. Gürdal // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* – 2015. – T. 43 – № 2 – P. 145-151.

107. Bennett, D.A. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies / D. A. Bennett, J. A. Schneider, Z. Arvanitakis, J. F. Kelly, N. T. Aggarwal, R. C. Shah, R. S. Wilson // *Neurology.* – 2006. – T. 66 – № 12 – P. 1837-1844.

108. Berg, L. Mild senile dementia of the Alzheimer type: 2. Longitudinal assessment / L. Berg, J. P. Miller, M. Storandt, J. Duchek, J. C. Morris, E. H. Rubin, W. J. Burke, L. A. Coben // *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.* – 1988. – T. 23 – № 5 – P. 477-484.

109. Berisha, F. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease / F. Berisha, G. T. Feke, C. L. Trempe, J. W. McMeel, C. L. Schepens // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2007. – T. 48 – № 5 – P. 2285-2289.

110. Blanks, J.C. Retinal ganglion cell degeneration in Alzheimer's disease / J. C. Blanks, D. R. Hinton, A. A. Sadun, C. A. Miller // *Brain Res.* – 1989. – T. 501 – № 2 – P. 364-372.

111. Blanks, J.C. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina / J. C. Blanks, Y. Torigoe, D. R. Hinton, R. H. I. Blanks // *Neurobiol. Aging* – 1996. – T. 17 – № 3 – P. 377-384.

112. Blauw, G.J. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors / G. J. Blauw, A. M. Lagaay, A. H. M. Smelt, R. G. J. Westendorp // *Stroke.* – 1997. – T. 28 – № 5 – P.

946-950.

113. Blennow, K. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. / K. Blennow, H. Hampel // *Lancet. Neurol.* – 2003. – T. 2 – № 10 – P. 5–13.

114. Blennow, K. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease / K. Blennow, H. Hampel, M. Weiner, H. Zetterberg // *Nat. Rev. Neurol.* – 2010. – T. 6 – № 3 – P. 131.

115. Borson, S. Impaired sympathetic nervous system response to cognitive effort in early Alzheimer's disease / S. Borson, R. F. Barnes, R. C. Veith, J. B. Halter, M. A. Raskind // *J. Gerontol.* – 1989. – T. 44 – № 1 – P. 8-12.

116. Cheung, C.Y. Imaging retina to study dementia and stroke / C. Y. Cheung, M. K. Ikram, C. Chen, T. Y. Wong // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2017. – T. 57 – P. 89–107.

117. Cheung, C.Y. Retinal ganglion cell analysis using high-definition optical coherence tomography in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / C. Y. Cheung, Y. T. Ong, S. Hilal, M. K. Ikram, S. Low, Y. L. Ong, N. Venketasubramanian, P. Yap, D. Seow, C. L. H. Chen // *J. Alzheimer's Dis.* – 2015. – T. 45 – № 1 – P. 45–56.

118. Chimowitz, M.I. Common vascular problems in office practice/ M.I. Chimowitz, D.W. Thompson, A.J. Furlan// *Office Practice of Neurology*; Ed. by M.A. Samuels, S. Feske. New York, 1996. - P. 384-391.

119. Chiu, K. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? / K. Chiu, T.-F. Chan, A. Wu, I. Y.-P. Leung, K.-F. So, R. C.-C. Chang // *Age (Omaha).* – 2012. – T. 34 – № 3 – P. 633-649.

120. Choi, S.H. Macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness is associated with clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimers disease / S. H. Choi, S. J. Park, N. R. Kim // *Oththalm.* – 2016. – T. 11 – № 9 – P. 16-22.

121. Cronin-Golomb, A. Vision in Alzheimer's disease / A. Cronin-Golomb // *Gerontologist* – 1995. – T. 35 – № 3 – P. 370-376.

122. Cronin-Golomb, A. Visual dysfunction in Alzheimer's disease: relation to normal aging / A. Cronin-Golomb, S. Corkin, J. F. Rizzo, J. Cohen, J. H. Growdon, K. S. Banks // *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.* – 1991. – T. 29 – № 1 – P. 41–52.

123. Cunha, J.P. Alzheimer's disease: a review of its visual system neuropathology. Optical coherence tomography—a potential role as a study tool in vivo / J. P. Cunha, N. Moura-Coelho, R. P. Proença, A. Dias-Santos, J. Ferreira, C. Louro, A. Castanheira-Dinis // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016. – T. 254 – № 11 – P. 2079-2092.

124. Curcio, C.A. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging / C. A. Curcio, D. N. Drucker // *Ann. Neurol.* – 1993. – T. 33 – № 3 – P. 248-257.

125. Danesh-Meyer, H. V Reduction of optic nerve fibers in patients with Alzheimer disease identified by laser imaging / H. V Danesh-Meyer, H. Birch, J.-F. Ku, S. Carroll, G. Gamble // *Neurology.* – 2006. – T. 67 – № 10 – P.1852-1854.

126. Davies, D.C. Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. / D. C. Davies, P. McCoubrie, B. McDonald, K. A. Jobst // *Br. J. Ophthalmol.* – 1995. – T. 79 – № 6 – P. 596–600.

127. Davis, D.G. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects / D. G. Davis, F. A. Schmitt, D. R. Wekstein, W. R. Markesbery // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 1999. – T. 58 – № 4 – P. 376–388.

128. Dubois, B. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon / B. Dubois, H. H. Feldman, C. Jacova, J. L. Cummings, S. T. DeKosky, P. Barberger-Gateau, A. Delacourte, G. Frisoni, N. C. Fox, D. Galasko // *Lancet Neurol.* – 2010. – T. 9 – № 11 – P. 1118-1127.

129. Dubois, B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology.* – 2000. – T. 55 – № 11 – P. 1621-1626.

130. Eskildsen, S.F. Increased cortical capillary transit time heterogeneity in Alzheimer's disease: a DSC-MRI perfusion study / S. F. Eskildsen, L. Gyldensted, K.

Nagenthiraja, R. B. Nielsen, M. B. Hansen, R. B. Dalby, J. Frandsen, A. Rodell, C. Gyldensted, S. N. Jespersen // *Neurobiol. Aging.* – 2017. – T. 50 – P. 107–118.

131. Farecki, M.-L. Characteristics of type 1 and 2 CNV in exudative AMD in OCT-Angiography / M.-L. Farecki, M. Gutfleisch, H. Faatz, K. Rothaus, B. Heimes, G. Spital, A. Lommatzsch, D. Pauleikhoff // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2017. – T. 255 – № 5 – P. 913-921.

132. Feihl, F. Hypertension and microvascular remodelling / F. Feihl, L. Liaudet, B. I. Levy, B. Waeber // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – T. 78 – № 2 – P. 274-285.

133. Fiandaca, M.S. Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study / M. S. Fiandaca, D. Kapogiannis, M. Mapstone, A. Boxer, E. Eitan, J. B. Schwartz, E. L. Abner, R. C. Petersen, H. J. Federoff, B. L. Miller, E. J. Goetzl // *Alzheimer's Dement.* – 2015. – T. 11 – № 6 – P. 600-607.

134. Folstein, M.F. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – T. 12 – № 3 – P. 189-198.

135. Frost, S. Retinal amyloid fluorescence imaging predicts cerebral amyloid burden and alzheimer's disease / S. Frost, Y. Kanagasingam, L. Macaulay, M. Koronyo-Hamaoui, Y. Koronyo, D. Biggs, S. Verdooner, K. Black, K. Taddei, T. Shah // *Alzheimer's Dement. J. Alzheimer's Assoc.* – 2014. – T. 10 – № 4 – P. 234-236.

136. Fuster, J.M. Upper processing stages of the perception–action cycle / J. M. Fuster // *Trends Cogn. Sci.* – 2004. – T. 8 – № 4 – P. 143-145.

137. Gao, L. Abnormal retinal nerve fiber layer thickness and macula lutea in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / L. Gao, Y. Liu, X. Li, Q. Bai, P. Liu // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2015. – T. 60 – № 1 – P. 162-167.

138. Garcia-Martin, E. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning / E. Garcia-Martin, J. Garcia-Campayo, M. Puebla-Guedea, F. J. Ascaso, M.

Roca, F. Gutierrez-Ruiz, E. Vilades, V. Polo, J. M. Larrosa, L. E. Pablo, M. Satue // *Int. Ophthalmol.* – 2016. – T. 11 – № 9 - P. 25-28.

139. Gasser, P. Ocular vasospasm: a risk factor in the pathogenesis of low-tension glaucoma / P. Gasser // *Int. Ophthalmol.* – 1989. – T. 13 – № 4 – P. 281-290.

140. Gharbiya, M. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's Disease: Evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography / M. Gharbiya, A. Trebbastoni, F. Parisi, S. Manganiello, F. Cruciani, F. D'Antonio, U. De Vico, L. Imbriano, A. Campanelli, C. De Lena // *J. Alzheimer's Dis.* – 2014. – T. 40 – № 4 – P. 907-917.

141. Gilmore, G.C. Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: a 1-year longitudinal analysis. / G. C. Gilmore, P. J. Whitehouse // *Optom. Vis. Sci. Off. Publ. Am. Acad. Optom.* – 1995. – T. 72 – № 2 – P. 83–91.

142. Golzan, S.M. Retinal vascular and structural changes are associated with amyloid burden in the elderly: ophthalmic biomarkers of preclinical Alzheimer's disease / S. M. Golzan, K. Goozee, D. Georgevsky, A. Avolio, P. Chatterjee, K. Shen, V. Gupta, R. Chung, G. Savage, C. F. Orr // *Alzheimers. Res. Ther.* – 2017. – T. 9 – № 1 – P. 13.

143. Granholm, E. Tropicamide effects on pupil size and pupillary light reflexes in Alzheimer's and Parkinson's disease / E. Granholm, S. Morris, D. Galasko, C. Shults, E. Rogers, B. Vukov // *Int. J. Psychophysiol.* – 2003. – T. 47 – № 2 – P. 95–115.

144. Grosso, A. Hypertensive retinopathy revisited: Some answers, more questions / A. Grosso, F. Veglio, M. Porta, F. M. Grignolo, T. Y. Wong // *Br. J. Ophthalmol.* – 2005. – T. 89 – № 12 – P. 1646-1654.

145. Günes, A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease using spectral-domain optical coherence tomography / A. Günes, S. Demirci, L. Tök, Ö. Tök, S. Demirci // *Turkish J. Med. Sci.* – 2015. – T. 45 – № 5 – P. 1094-1097.

146. Guo, L. Targeting amyloid- β in glaucoma treatment / L. Guo, T. E. Salt, V. Luong, N. Wood, W. Cheung, A. Maass, G. Ferrari, F. Russo-Marie, A. M. Sillito, M. E.

Cheetham // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2007. – T. 104 – № 33 – P. 13444-13449.

147. Gupta, N. Retinal tau pathology in human glaucomas / N. Gupta, J. Fong, L. C. Ang, Y. H. Yücel // Can. J. Ophthalmol. – 2008. – T. 43 – № 1 – P. 53-60.

148. Gupta, N. Glaucoma as a neurodegenerative disease / N. Gupta, Y. H. Yücel // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2007. – T. 18 – № 2 – P. 110–114.

149. Hane, F.T. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 1: Pathology / F. T. Hane, B. Y. Lee, Z. Leonenko // J. Alzheimer's Dis. – 2017. – T. 57 – № 1 – P. 1–28.

150. Hardy, J. Toward Alzheimer therapies based on genetic knowledge / J. Hardy // Annu. Rev. Med. – 2004. – T. 55 – P. 15–25.

151. Hardy, J. A genetic outline of the pathways to cell death in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, frontal dementias and related disorders / J. Hardy // Neurodegener. Dis. Neurobiol. Pathog. Ther. – 2005. – T.97 - №6 - P. 222.

152. He, X.-F. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. / X.-F. He, Y.-T. Liu, C. Peng, F. Zhang, S. Zhuang, J.-S. Zhang // Int. J. Ophthalmol. – 2012. – T. 5 – № 3 – P. 1–5.

153. Herrero, R. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis / R. Herrero, E. Garcia-Martin, C. Almarcegui, J. R. Ara, D. Rodriguez-Mena, J. Martin, S. Otin, M. Satue, L. E. Pablo, F. J. Fernandez // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – T. 53 – № 13 – P. 8344-8349.

154. Hinton, D.R. Optic-Nerve Degeneration in Alzheimer's Disease / D. R. Hinton, A. A. Sadun, J. C. Blanks, C. A. Miller // N. Engl. J. Med. – 1986. – T. 315 – № 8 – P.485-487.

155. Hof, P.R. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: I. Superior frontal and inferior temporal cortex / P. R. Hof, J. H. Morrison, K. Cox // J. Comp. Neurol. – 1990. – T. 301 – № 1 – P. 44–54.

156. Idiaquez, J. Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease. / J. Idiaquez, G. Alvarez, R. Villagra, R. A. San Martin // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry – 1994. – T. 57 – № 12 – P. 1544.

157. Iqbal, K. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration / K. Iqbal, F. Liu, C.-X. Gong, A. del C. Alonso, I. Grundke-Iqbal // Acta Neuropathol. – 2009. – T. 118 – № 1 – P. 53–69.

158. Iseri, P.K. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease / P. K. Iseri, Ö. Altinas, T. Tokay, N. Yüksel // J. neuro-ophthalmology – 2006. – T. 26 – № 1 – P. 18–24.

159. Jack Jr, C.R. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / C. R. Jack Jr, M. S. Albert, D. S. Knopman, G. M. McKhann, R. A. Sperling, M. C. Carrillo, B. Thies, C. H. Phelps // Alzheimer's Dement. – 2011. – T. 7 – № 3 – P. 257–262.

160. Janciauskiene, S. Alzheimer's peptide: A possible link between glaucoma, exfoliation syndrome and Alzheimer's disease / S. Janciauskiene, T. Krakau // Acta Ophthalmol. Scand. – 2001. – T. 79 – № 3 – P. 328–329.

161. Jellinger, K.A., Baner C. Neuropathology of Alzheimer's disease: a critical update. // J Neural Transm. Suppl. 1998. - T/54. - P. 77-95

162. Jong, F. de Retinal vascular caliber and risk of dementia / F. de Jong, E. Schrijvers, M. Ikram, P. Koudstaal, P. de Jong, A. Hofman, J. Vingerling, M. Breteler // Neurology – 2011. – T. 76 – P. 816-821.

163. Kaarniranta, K. Age-related macular degeneration (AMD): Alzheimer's disease in the eye? / K. Kaarniranta, A. Salminen, A. Haapasalo, H. Soininen, M. Hiltunen // J. Alzheimer's Dis. – 2011. – T. 24 – № 4 – P. 615–631.

164. Kannel, W.B. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke: the

Framingham study / W. B. Kannel, P. A. Wolf, D. L. McGee, T. R. Dawber, P. McNamara, W. P. Castelli // *Jama* – 1981. – T. 245 – № 12 – P. 1225-1229.

165. Kirbas, S. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Parkinson Disease / S. Kirbas, K. Turkyilmaz, A. Tufekci, M. Durmus // *J. Neuro-Ophthalmology*. – 2013. – T. 33 – № 1 - P. 20-23.

166. Kirby, E. Visual impairment in Alzheimer's disease: a critical review / E. Kirby, S. Bandelow, E. Hogervorst // *J. Alzheimer's Dis.* – 2010. – T. 21 – № 1 – P. 15–34.

167. Kivipelto, M. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study / M. Kivipelto, E.-L. Helkala, M. P. Laakso, T. Hänninen, M. Hallikainen, K. Alhainen, H. Soininen, J. Tuomilehto, A. Nissinen // *J. Alzheimer's Dis.* – 2001. – T. 22 – № 73 – P. 1447-1451.

168. Knoll, B. Retinal nerve fiber layer thickness in amnesic mild cognitive impairment: Case-control study and meta-analysis / B. Knoll, J. Simonett, N. J. Volpe, S. Farsiu, M. Ward, A. Rademaker, S. Weintraub, A. A. Fawzi // *Alzheimer's Dement.* – 2016. – T. 4 – №2 - P. 85–93.

169. Knopman, D.S. Neuropathology of cognitively normal elderly / D. S. Knopman, J. E. Parisi, A. Salviati, M. Floriach-Robert, B. F. Boeve, R. J. Ivnik, G. E. Smith, D. W. Dickson, K. A. Johnson, L. E. Petersen // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2003. – T. 62 – № 11 – P. 87-95.

170. Koronyo-hamaoui, M. Plaques in a Mouse Model / M. Koronyo-hamaoui, Y. Koronyo, A. V Ljubimov, A. Carol, M. K. Ko, K. L. Black, M. Schwartz, D. L. Farkas // *Neuroimage*. – 2011. – T.1 - №3 – P. 27.

171. Kromer, R. Detection of retinal nerve fiber layer defects in Alzheimer's disease using SD-OCT / R. Kromer, N. Serbecic, L. Hausner, F. Aboul-Enein, L. Froelich, S. Beutelspacher // *Front. psychiatry* – 2014. – T. 5 – №4 - P. 22.

172. Larrosa, J.M. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a

linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography / J. M. Larrosa, E. Garcia-Martin, M. P. Bambo, J. Pinilla, V. Polo, S. Otin, M. Satue, R. Herrero, L. E. Pablo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – T. 55 – № 5 – P.3043-3051.

173. Lawes, C.M.M. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews / C. M. M. Lawes, D. A. Bennett, V. L. Feigin, A. Rodgers // *Stroke.* – 2004. – T. 35 – № 3 – P.776-785.

174. Laws, K.R. Sex differences in Alzheimer's disease / K. R. Laws, K. Irvine, T. M. Gale // *Curr. Opin. Psychiatry* – 2018. – T. 31 – № 2 – P.133-139.

175. Lee, C.S. Associations between recent and established ophthalmic conditions and risk of Alzheimer's disease / C. S. Lee, E. B. Larson, L. E. Gibbons, A. Y. Lee, S. M. McCurry, J. D. Bowen, W. C. McCormick, P. K. Crane // *Alzheimer's Dement.* – 2019. – T. 15 – № 1 – P. 34–41.

176. Li, Q. Intracellular accumulation of detergent-soluble amyloidogenic A β fragment of Alzheimer's disease precursor protein in the hippocampus of aged transgenic mice / Q. Li, C. Maynard, R. Cappai, C. A. McLean, R. A. Cherny, T. Lynch, J. G. Culvenor, J. Trevaskis, J. E. Tanner, K. A. Bailey // *J. Neurochem.* – 1999. – T. 72 – № 6 – P. 2479-2487.

177. Linnér ,E. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type / E. Linnér, V. Popovic, C. Gottfries, M. Jonsson, M. Sjögren, A. Wallin // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 2001. – T. 79 – № 3 – P. 283-289.

178. Liu, B. Amyloid-peptide vaccinations reduce β -amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice / B. Liu, S. Rasool, Z. Yang, C. G. Glabe, S. S. Schreiber, J. Ge, Z. Tan // *Am. J. Pathol.* – 2009. – T. 175 – № 5 – P. 2099-2110.

179. Liu, D. Thinner changes of the retinal nerve fiber layer in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / D. Liu, L. Zhang, Z. Li, X. Zhang, Y. Wu, H. Yang, B. Min, X. Zhang, D. Ma, Y. Lu // *BMC Neurol.* – 2015. – T. 15 – № 1 –

P. 14.

180. Liu, S. The association between retinal neuronal layer and brain structure is disrupted in patients with cognitive impairment and Alzheimer's disease / S. Liu, Y.-T. Ong, S. Hilal, Y. M. Loke, T. Y. Wong, C. L.-H. Chen, C. Y. Cheung, J. Zhou // *J. Alzheimer's Dis.* – 2016. – T. 54 – № 2 – P. 585-595.

181. Lobo, A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts / A. Lobo, L. J. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, A. Di Carlo, M. M. B. Breteler, J. R. M. Copeland, J. F. Dartigues, C. Jagger, J. Martinez-Lage // *Neurology.* – 2000. – T. 54 – № 5 – P.4.

182. Lobo, J.M. AUC: a misleading measure of the performance of predictive distribution models / J. M. Lobo, A. Jiménez-Valverde, R. Real // *Glob. Ecol. Biogeogr.* – 2008. – T. 17 – № 2 – P. 145-151.

183. Luibl, V. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers / V. Luibl, J. M. Isas, R. Kaye, C. G. Glabe, R. Langen, J. Chen // *J. Clin. Invest.* – 2006. – T. 116 – № 2 – P. 378-385.

184. Mancino, R. Glaucoma and Alzheimer disease: one age-related neurodegenerative disease of the brain / R. Mancino, A. Martucci, M. Cesareo, C. Giannini, M. T. Corasaniti, G. Bagetta, C. Nucci // *Curr. Neuropharmacol.* – 2018. – T. 16 – № 7 – P. 971-977.

185. Mansoori, T. Radial peripapillary capillary density measurement using optical coherence tomography angiography in early glaucoma / T. Mansoori, J. Sivaswamy, J. S. Gamalapati, N. Balakrishna // *J. Glaucoma* – 2017. – T. 26 – № 5 – P. 438-443.

186. Marziani, E. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography / E. Marziani, S. Pomati, P. Ramolfo, M. Cigada, A. Giani, C. Mariani, G. Staurenghi // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – T. 54 – № 9 – P. 5953-5958.

187. McGeechan, K. Meta-analysis: retinal vessel caliber and risk for coronary

heart disease / K. McGeechan, G. Liew, P. Macaskill, L. Irwig, R. Klein, B. E. K. Klein, J. J. Wang, P. Mitchell, J. R. Vingerling, T. V. M. Paulus // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – T. 151 – № 6 – P. 404-413.

188. McKee, A.C. Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease / A. C. McKee, R. Au, H. J. Cabral, N. W. Kowall, S. Seshadri, C. A. Kubilus, J. Drake, P. A. Wolf // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2006. – T. 65 – № 6 – P. 621-630.

189. McKhann, G.M. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / G. M. McKhann, D. S. Knopman, H. Chertkow, B. T. Hyman, C. R. Jack Jr, C. H. Kawas, W. E. Klunk, W. J. Koroshetz, J. J. Manly, R. Mayeux // *Alzheimer's Dement.* – 2011. – T. 7 – № 3 – P. 263-269.

190. McKinnon, S.J. Glaucoma: ocular Alzheimer's disease / S. J. McKinnon // *Front biosci.* – 2003. – T. 8 – № 11 – P. 1140-1156.

191. Meijuan, W. Meta-analysis of the relationship of peripheral retinal nerve fiber layer thickness to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / W. Meijuan, Z. H. U. Yinbo, S. H. I. Zhongyong, L. I. Chunbo, S. Yuan // *Shanghai Arch. psychiatry.* – 2015. – T. 27 – № 5 – P. 263.

192. Mendez, M.F. Balint's syndrome in Alzheimer's disease: Visuospatial functions / M. F. Mendez, J. Turner, G. C. Gilmore, B. Remler, R. L. Tomsak // *Int. J. Neurosci.* – 1990. – T. 54 – № 3 – P. 339-346.

193. Mintun, M.A. PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease / M. A. Mintun, G. N. Larossa, Y. I. Sheline, C. S. Dence, S. Y. Lee, R. H. Mach, W. E. Klunk, C. A. Mathis, S. T. DeKosky, J. C. Morris // *Neurology.* – 2006. – T. 67 – № 3 – P. 446-452.

194. Moreno-Ramos, T. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease / T.

Moreno-Ramos, J. Benito-León, A. Villarejo, F. Bermejo-Pareja // *J. Alzheimer's Dis.* – 2013. – T. 34 – № 3 – P. 659-664.

195. Morgia, C. La Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease / C. La Morgia, F. N. Ross-Cisneros, Y. Koronyo, J. Hannibal, R. Gallassi, G. Cantalupo, L. Sambati, B. X. Pan, K. R. Tozer, P. Barboni // *Ann. Neurol.* – 2016. – T. 79 – № 1 – P. 90-109.

196. Morrison, J.H. An Anatomic Substrate for Visual Disconnection in Alzheimer's Disease / J. H. Morrison, P. R. Hof, C. Bouras // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1991. – T. 640 – № 1 – P. 36-43.

197. Mutlu, U. Retinal microvasculature and white matter microstructure: the Rotterdam study / U. Mutlu, L. G. M. Cremers, M. de Groot, A. Hofman, W. J. Niessen, A. van der Lugt, C. C. W. Klaver, M. A. Ikram, M. W. Vernooij, M. K. Ikram // *Neurology.* – 2016. – T. 87 – № 10 – P.1003-1010.

198. Nasreddine, Z.S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, J. L. Cummings, H. Chertkow // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – T. 53 – № 4 – P.695-699.

199. Ning, A. Amyloid- β deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease / A. Ning, J. Cui, E. To, K. H. Ashe, J. Matsubara // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – T. 49 – № 11 – P. 5136-5143.

200. Ohno-Matsui, K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease / K. Ohno-Matsui // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2011. – T. 30 – № 4 – P. 217-228.

201. Organization W.H. Dementia: A Public Health Priority. Geneva: WHO, 2012 / W. H. Organization // *Innov. Radar Act. Heal. Ageing Heal. Wellbeing White Pap.* ISBN – P. 978-991.

202. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks,

promoting healthy life. – World Health Organization, 2002.

203. World Health Organization. World Health Organization dementia: A public health priority. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.

204. Pache, M. Colour vision deficiencies in Alzheimer's disease / M. Pache, C. H. W. Smeets, P. F. Gasio, E. Savaskan, J. Flammer, A. Wirz-Justice, H. J. Kaiser // *Age Ageing* – 2003. – T. 32 – № 4 – P. 422-426.

205. Paquet, C. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / C. Paquet, M. Boissonnot, F. Roger, P. Dighiero, R. Gil, J. Hugon // *Neurosci. Lett.* – 2007. – T. 420 – № 2 – P. 97–99.

206. Parisi, V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease/ V.Parisi// Taylor & Francis. - 2003. – T.65 - №1 - P. 50–57.

207. Parisi, V. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients / V. Parisi, R. Restuccia, F. Fattapposta, C. Mina, M. G. Bucci, F. Pierelli // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – T. 112 – № 10 – P. 1860–1867.

208. Parnell, M. Ocular manifestations of Alzheimer's disease in animal models / M. Parnell, L. Guo, M. Abdi, M. F. Cordeiro // *Int. J. Alzheimer's Dis.* – 2012. – T. 12 - №2 - P. 23-25.

209. Patterson, C. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease / C. Patterson, J. W. Feightner, A. Garcia, G.-Y. R. Hsiung, C. MacKnight, A. D. Sadovnick // *Int. J. Alzheimer's Dis.* – 2008. – T. 178 – № 5 – P. 548–556.

210. Patton, N. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures / N. Patton, T. Aslam, T. MacGillivray, A. Pattie, I. J. Deary, B. Dhillon // *J. Anat.* – 2005. – T. 206 – № 4 – P. 319-328.

211. Paul, R.H. Vascular dementia: cerebrovascular mechanisms and clinical management / R. H. Paul // Springer Science. - 2005. - T.45 - №2 - P.456-459.

212. Pelletier, A.A. Prevalence of glaucoma in hospitalized older adults with Alzheimer's disease / A.A. Pelletier, M.-È. Théorêt, T. Boutin, M.-J. Kergoat, F. Massoud, J. Latour, C. Chayer, H. Kergoat // Can. J. Neurol. Sci. – 2014. – T. 41 – № 2 – P. 206-209.

213. Pendlebury, S.T. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S. T. Pendlebury, P. M. Rothwell // Lancet Neurol. – 2009. – T. 8 – № 11 – P. 1006-1018.

214. Pérez, C.G. High frequency of cognitive dysfunction before stroke among older people / C. G. Pérez, M. Sävborg, U. Pahlman, M. Cederfeldt, E. Knopp, A. Nordlund, R. Åstrand, A. Wallin, K. Fröjd, H. Wijk // Int. J. Geriatr. Psychiatry – 2011. – T. 26 – № 6 – P. 622-629.

215. Polo, V. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease / V. Polo, E. Garcia-Martin, M. P. Bambo, J. Pinilla, J. M. Larrosa, M. Satue, S. Otin, L. E. Pablo // Eye. – 2014. – T. 28 – № 6 – P. 680.

216. Prettyman, R. Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease. / R. Prettyman, P. Bitsios, E. Szabadi // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1997. – T. 62 – № 6 – P. 665-668.

217. Ransmayr, G. Difficulties in the clinical diagnosis of vascular dementia and dementia of the Alzheimer type—comparison of clinical classifications Springer, 1998. – T. 12 - №2 - P. 79–90.

218. Reitz, C. Prestroke cognitive performance, incident stroke, and risk of dementia: the Rotterdam Study / C. Reitz, M. J. Bos, A. Hofman, P. J. Koudstaal, M. M. B. Breteler // Stroke. – 2008. – T. 39 – № 1 – P. 36–41.

219. Rizzi, L. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types /

L. Rizzi, I. Rosset, M. Roriz-Cruz // *Biomed Res. Int.* – 2014. – T.14 - №3 - P. 21-24.

220. Rogaev, E.I. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene / E. I. Rogaev, R. Sherrington, E. A. Rogaeva, G. Levesque, M. Ikeda, Y. Liang, H. Chi, C. Lin, K. Holman, T. Tsuda // *Nature.* – 1995. – T. 3 – № 65 – P. 775.

221. Roman, G. V Vascular dementia: NINDS-AIREN diagnostic criteria / G. V Roman // *New concepts Vasc. dementia. A. Culebras, J. Matias Guiu, G. Rom. (eds). Barcelona Prous Sci. Publ.* – 1993. – T. 4 - № 13 - P. 1-9.

222. Sadun, A.A. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis / A. A. Sadun, G. Coppola, F. Martelli, V. Parisi, P. Barboni, G. Manni, F. Pierelli, A. Di Renzo, L. Ziccardi, A. Fadda // *Plos one* – 2015. – T. 10 – № 8 – P. 50.

223. Seshadri, S. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study / S. Seshadri, A. Beiser, M. Kelly-Hayes, C. S. Kase, R. Au, W. B. Kannel, P. A. Wolf // *Stroke.* – 2006. – T. 37 – № 2 – P. 345-350.

224. Shi, Z. The utilization of retinal nerve fiber layer thickness to predict cognitive deterioration / Z. Shi, Y. Zhu, M. Wang, Y. Wu, J. Cao, C. Li, Z. Xie, Y. Shen // *J. Alzheimer's Dis.* – 2016. – T. 49 – № 2 – P. 399-315.

225. Skoog, I. Epidemiology of vascular dementia in Europe/ I. Skoog// *J. Alzheimer's Dis.* - 2019. – T.78 - №6 - P.54–68.

226. Skoog, I. Vascular factors and Alzheimer disease. / I. Skoog, R. N. Kalaria, M. M. Breteler // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* – 1999. – T. 13 – №2 - P. 6-14.

227. Sperling, R.A. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / R. A. Sperling, P. S. Aisen, L. A. Beckett, D. A. Bennett, S. Craft, A. M. Fagan, T. Iwatsubo, C. R. Jack Jr, J. Kaye, T. J. Montine // *Alzheimer's Dement.* – 2011. – T. 7 – № 3 – P. 280-292.

228. Stern, Y. Cognitive reserve / Y. Stern // *Neuropsychologia.* – 2009. – T. 47 –

№ 10 – P. 2015-2028.

229. Sunderland, T. Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity / T. Sunderland, J. L. Hill, A. M. Mellow, B. A. Lawlor, J. Gundersheimer, P. A. Newhouse, J. H. Grafman // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1989. – T. 37 – № 8 – P. 725-729.

230. Sung, K.R. Effects of age on optical coherence tomography measurements of healthy retinal nerve fiber layer, macula, and optic nerve head / K. R. Sung, G. Wollstein, R. A. Bilonick, K. A. Townsend, H. Ishikawa, L. Kagemann, R. J. Noecker, J. G. Fujimoto, J. S. Schuman // *Ophthalmology.* – 2009. – T. 116 – № 6 – P. 1119-1124.

231. Takagi, A. Sensitive pupil response of early-onset Alzheimer's patients to a dilute mixture of cholinergic antagonist and α -Adrenergic stimulant / A. Takagi, M. Miyao, S. Ishihara, H. Sakakibara, T. Kondo, H. Toyoshima, K. Kono, A. Iguchi // *Environ. Health Prev. Med.* – 1999. – T. 4 – № 1 – P. 49-53.

232. Tamura, H. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease / H. Tamura, H. Kawakami, T. Kanamoto, T. Kato, T. Yokoyama, K. Sasaki, Y. Izumi, M. Matsumoto, H. K. Mishima // *J. Neurol. Sci.* – 2006. – T. 246 – № 1 – P. 79-83.

233. Tapiola, T. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain / T. Tapiola, I. Alafuzoff, S.-K. Herukka, L. Parkkinen, P. Hartikainen, H. Soininen, T. Pirttilä // *Arch. Neurol.* – 2009. – T. 66 – № 3 – P. 382-389.

234. Tatemichi, T.K. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study / T. K. Tatemichi, M. Paik, E. Bagiella, D. W. Desmond, Y. Stern, M. Sano, W. A. Hauser, R. Mayeux // *Neurology.* – 1994. – T. 44 – № 10 – P. 1885.

235. Thomson, K.L. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography / K. L. Thomson, J. M. Yeo, B. Waddell, J. R. Cameron, S. Pal // *Alzheimer's Dement. Diagnosis, Assess. Dis.*

Monit. – 2015. – T. 1 – № 2 – P. 136-143.

236. Trick, G.L. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type / G. L. Trick, L. R. Trick, P. Morris, M. Wolf // *Neurology*. – 1995. – T. 45 – № 1 – P. 68–74.

237. Tuomilehto, J. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population / J. Tuomilehto, D. Rastenyte, P. Jousilahti, C. Sarti, E. Vartiainen // *Stroke* – 1996. – T. 27 – № 2 – P. 210-215.

238. Turski, G.N. Retinal imaging of the macula and optic disc in neurodegenerative diseases / G. N. Turski, S. Schmitz-Valckenberg, F. G. Holz, R. P. Finger // *Der Ophthalmol. Zeitschrift der Dtsch. Ophthalmol. Gesellschaft* – 2017. – T.14 – № 2 – P.114-119.

239. Valenti, D.A. Alzheimer's disease and glaucoma: imaging the biomarkers of neurodegenerative disease / D. A. Valenti // *Int. J. Alzheimer's Dis.* – 2010. – T. 16 - №4 - P. 5-9.

240. Walsh, D.M. The oligomerization of amyloid β -protein begins intracellularly in cells derived from human brain / D. M. Walsh, B. P. Tseng, R. E. Rydel, M. B. Podlisny, D. J. Selkoe // *Biochemistry*. – 2000. – T. 39 – № 35 – P. 10831-10839.

241. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. / P. A. Wolf, R. D. Abbott, W. B. Kannel // *Stroke*. – 1991. – T. 22 – № 8 – P. 983-988.

242. Wolf, P.A. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham Study / P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, W. B. Kannel, R. Bonita, A. J. Belanger // *Jama*. – 1988. – T.59 – № 7 – P. 1025-1029.

243. Wong, T.Y. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke / T. Y. Wong, R. Klein, A. R. Sharrett, D. J. Couper, B. E. Klein, D.-P. Liao, L. D. Hubbard, T. H. Mosley, A. investigators // *Jama*. – 2002. – T.88 – № 1 – P. 67-74.

244. Yücel, Y.H. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the

lateral geniculate nucleus in glaucoma / Y. H. Yücel, Q. Zhang, N. Gupta, P. L. Kaufman, R. N. Weinreb // Arch. Ophthalmol. – 2000. – Т. 118 – № 3 – P.378-384.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клинический пример №1

Больная А., 67 лет., пришла на амбулаторный прием в сопровождении мужа, который весьма обеспокоен расстройствами памяти у своей жены.

Жалобы: Муж отмечает, что жена несколько раз на дню говорит одно и то же, задает одинаковые вопросы. Особенное беспокойство вызывает то, что пациентка может приготовить суп или второе два раза подряд в один и тот же день. Супруг так же сообщает, что больше не отпускает ее в магазин одну, так как боится, что пациентка потеряется. Коммунальные платежи оплачивает супруг пациентки, так как сама она не справляется. Сама пациентка активных жалоб не предъявляет, считает себя здоровым человеком. На вопрос о состоянии памяти отвечает: «Память по возрасту, нет ее уже никакой». Пациентка отмечает, что забывчивость ее не беспокоит и не мешает в повседневной жизни.

Анамнез жизни.

Из анамнеза жизни известно, что до 63 лет отличалась хорошим здоровьем, к врачам не обращалась в поликлинике не наблюдалась. Когда возникли нарушения памяти не помнят ни пациентка, ни муж. С 65 лет наблюдается в поликлинике с диагнозом: Болезнь Альцгеймера синдром легкой деменции, принимает ривастигмин в виде трандермальной терапевтической системы. Имеет высшее образование, по профессии учительница математики, в настоящее время не работает. Замужем. Инвалидности нет. Артериальную гипертензию, сахарный диабет, бронхиальную астму, инсульты, инфаркты отрицает. В анамнезе мочекаменная болезнь, хронический холецистит. Курение отрицает. Алкоголем не злоупотребляет. При рутинном обследовании офтальмолога - офтальмологической патологии выявлено не было.

Со слов мужа у матери пациентки в пожилом возрасте «был склероз, но ей было уже за 80 лет. Родных она иногда не узнавала, очень редко. Вела себя правильно, только повторялась, говорила одно и то же, как теперь и жена». Мать пациентки умерла в 79 лет от кровоизлияния в мозг. От чего умер отец не известно.

Объективный статус.

Состояние удовлетворительное. Кожные покровы розовой окраски, сухие. Гиперстенического телосложения. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 77 в минуту, АД 130/80 мм рт.ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

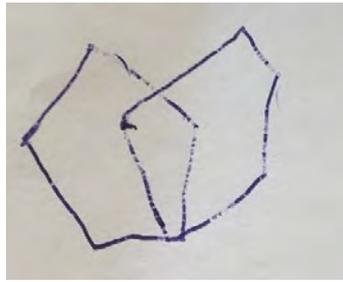
Неврологический статус.

При осмотре пациентка в ясном сознании, контактна, правильно ориентирована в месте и собственной личности, дезориентирована во времени. Продуктивному контакту доступна, речь беглая: отвечая на вопросы, пациентка много говорит и при этом часто уклоняется в сторону от обсуждаемой темы, начинает вспоминать значимые для нее события своей жизни. Менингеальных знаков нет. Общемозговой симптоматики нет. Глазные щели равные. Гемипареза нет. Зрачки OD=OS. Пареза взора нет. Чувствительность на лиц сохранена. Лицо симметрично. Слух сохранен. Нистагма нет. Глоточные рефлексы сохранены, равные. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Язык по средней линии. Выявляются симптомы орального автоматизма. Чувствительных нарушений нет. Двигательных нарушений нет. Мышечный тонус не изменен, симметричный. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D=S. Патологических знаков нет. Координация не нарушена. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое обследование.*1. MMSE тест*

Краткая шкала оценки психического статуса 13 балла, что соответствует средней степени деменции.

Рисунок А.1. Копирование пятиугольника.



2. MoCA тест

Результаты, полученные по шкале MoCA представлены в таблице А.1. Результаты баллов по шкале MoCA больного, соответствуют нарушению исполнительных функций (рис. А.2) и зрительно-пространственного гнозиса (рис. А.3; рис. А.4).

Рисунок А.2. Тест, оценивающий регуляторные функции Больной А.

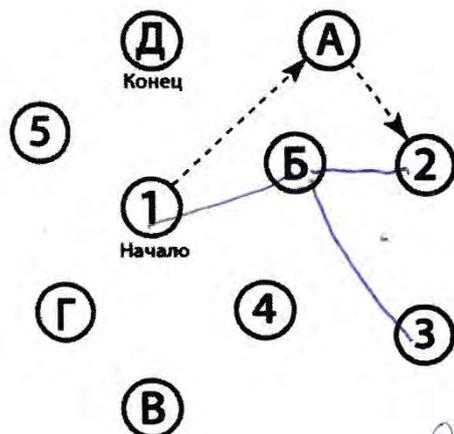


Рисунок А.3. Тест, оценивающий зрительно-пространственные функции Больной А.

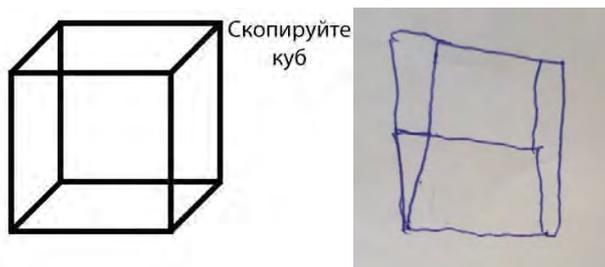
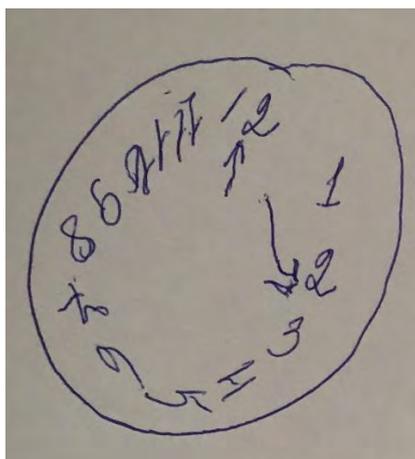


Рисунок А.4. Результат теста рисования часов («пятнадцать минут двенадцатого»).



Оценка – 5 баллов.

В рамках шкалы MoCA проводилась проба на обобщение - на вопрос: «Что общего между яблоком и грушей» - отвечает: «Оба сладкие, но груша вкуснее», «Что общего между пальто и курткой» - «Это вещи».

Тест 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного восприятия: больная сразу воспроизвела 2 слова (лицо и красный). После интерферирующих заданий при предоставлении категориальных подсказок пациентка не вспомнила не одно слово, при предоставлении подсказок с множеством выбором, подсказки не дали результата.

Таблица А.1. Результаты теста по шкале MoCA.

Функция	Результат, балл	Норма, балл
Зрительно-конструктивные/регуляторных навыков	2	5
Оценка называние	2	3
Оценка внимания	2	6
Оценка речевых функций	1	2
Оценка абстрактного мышления	0	2
Отсроченное воспроизведение	2	5

Таблица А.1. Продолжение.

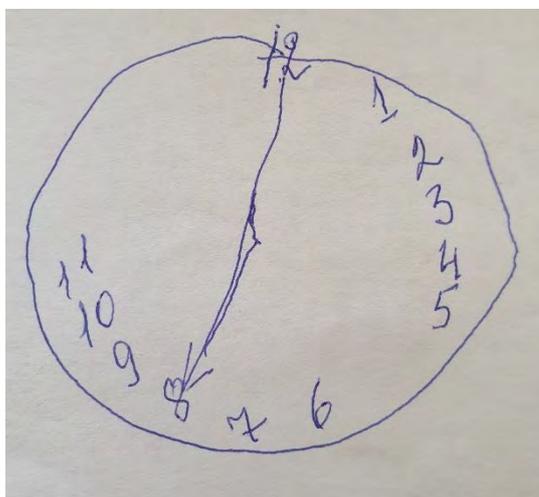
Функция	Результат, балл	Норма, балл
Оценка ориентации	3	6
Количество балл	12	30

Общий балл, полученный по шкале, соответствует УКР.

3. Тест копирования часов.

Больному предложено срисовать часы, на котором стрелки показывали время - восемь часов (рис. А.5).

Рисунок А.5. Результат теста копирования часов.



Оценка – 5 баллов.

4. Тест на фонетическую речевую активность (проведенный в рамках шкалы МоСА) – за 1 мин пациент назвал 10 слов. Данный результат соответствует снижению фонетической речевой активности.

5. Тест на семантическую речевую активность – за 1 минуту пациент назвал 6 слов, что свидетельствует о снижении семантической речевой активности.

6. FAB.

Данные, полученные по шкале FAB представлены в таблице А.2.

У пациента выявляются нарушения динамического праксиса и снижение беглости речи. Результат по шкале FAB соответствует выраженной лобной дисфункции.

Таблица А.2. Результаты обследования пациента по шкале FAB

Функция	Баллы
Оценка обобщение (концептуализация)	0
Оценка беглости речи	3
Оценка динамического праксиса	1
Простая реакция выбора	2
Усложненная реакция выбора	2
Оценка хватательного рефлекса	0
Количество баллов	8

МРТ головного мозга: Диффузный атрофический процесс с преобладанием в височно-теменных отделах.

Офтальмологический диагноз: Глаукома начальная стадия обоих глаз.

Оптическая когерентная томография: при проведении ОКТ в области зрительного нерва определяется снижение перипапиллярного слоя нервных волокон в верхнем и нижнем височных квадрантах 128 и 120 мкм. соответственно.

В области макулы определяется снижение толщина сетчатки и внутреннего плексиформного слоя, который истончен в верхнем и нижнем квадрантах перифовеальной области, толщины нервных волокон сетчатки, ганглиозного слоя сетчатки истончена в нижнем квадранте перифовеальной области.

Обоснование клинического диагноза.

Диагноз поставлен на основании жалоб больного на снижение памяти, нарушение счета, данных анамнеза (у матери больной был «склероз»), неврологического обследования (очаговой неврологической симптоматики выявлено не было), данных нейрокогнитивного тестирования. По данным МРТ: атрофический процесс преобладает в височно-теменных отделах.

Клинический диагноз.

Основной: Болезнь Альцгеймера, деменция средней степени тяжести.

Сопутствующие: Глаукома начальная стадия обоих глаз. Мочекаменная болезнь.

Обсуждение полученных результатов.

По результатам когнитивного тестирования у пациента наблюдается характерное снижение всех исследуемых когнитивных шкал, но обращает на себя внимание снижение баллов по шкале MMSE 13 баллов, что соответствует деменции средней степени. Результат обследования по шкале MoCA (12 баллов) соответствует значимому когнитивному расстройству. Выявлено нарушение исполнительных навыков и зрительно-пространственного гнозиса. При проведении MoCa теста при запоминании 5 слов, семантические подсказки оказывались неэффективны, что является признаком дисфункции в височно – лимбической системе. Пациентка неспособна правильно самостоятельно нарисовать и скопировать часы, что свидетельствует о первичном расстройстве зрительно-пространственных функций, в частности связанных с дисфункцией теменных отделов коры. Результат по шкале FAB соответствует выраженной лобной дисфункции. При проведении тестов на речевую активность более нарушена семантическая ассоциация по сравнению с фонетической.

При проведении офтальмологического обследования выявлена начальная стадия глаукомы обоих глаз, необходимо отметить, при рутинном обследовании пациентки офтальмологической патологии выявлено не было.

Заключение: Данные офтальмологического обследования подтверждает высокую степень коморбидности болезни Альцгеймера и глаукомы. При проведении оптической когерентной томографии выявлено истончение слоев сетчатки в перифовеальной области.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Клинический пример № 2.

Больной К., 70 лет, находится на лечении в отделении глаукомы НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с диагнозом глаукома обоих глаз.

Жалобы: на снижение зрения, частые головные боли.

Анамнез жизни: С 50 лет страдает глаукомой обоих глаза, наблюдается в НИИ глазных болезней им Гельмгольца. Имеет высшее образование, по профессии историк-краевед, до 68 лет работал экскурсоводом, из-за выраженного снижения зрения вынужден был уволиться. Женат. Имеет инвалидность по зрению. Артериальную гипертензию, сахарный диабет, бронхиальную астму, инсульты, инфаркты миокарда отрицает. В анамнезе пиелонефрит, хронический гастрит. Курение отрицает. Алкоголем не злоупотребляет. При поступлении в отделение был осмотрен неврологом - неврологической патологии не выявлено.

Объективный статус.

Состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Нормального питания. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный, ЧСС 77 в минуту, АД 130/80 мм рт.ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус.

При осмотре пациент в ясном сознании, контактен, правильно ориентирован в месте и собственной личности, дезориентирован во времени. Продуктивному контакту доступен, речь беглая. Менингеальных симптомов нет. Общемозговой симптоматики нет. Глазные щели равные. Гемипарезов нет. Зрачки OD=OS. Пареза взора нет. Чувствительность на лиц сохранена. Глазные щели, лицо симметрично. Слух сохранен. Нистагма нет. Дизартрии, дисфонии, дисфагии нет. Глоточные рефлексы сохранены, равномерны с обеих сторон. Язык по средней линии. Выявляются симптомы орального автоматизма. Чувствительных нарушений нет. Двигательных нарушений нет. Мышечный тонус не изменен, симметричный. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D=S. Патологических знаков нет. Координация не нарушена. Тазовые функции контролирует.

Нейропсихологическое обследование.

1. MMSE тест

Краткая шкала оценки психического статуса 23 балла, что соответствует легкой степени деменции.

2. MoCA тест

Полученные данные по шкале MoCA представлены в таблице А.1. Результаты баллов по шкале MoCA у больного, выявляют нарушения зрительно-пространственного гнозиса (рис. Б.1; рис. Б.2).

Рисунок Б.1. Тест, оценивающий зрительно-пространственные функции, больного К.

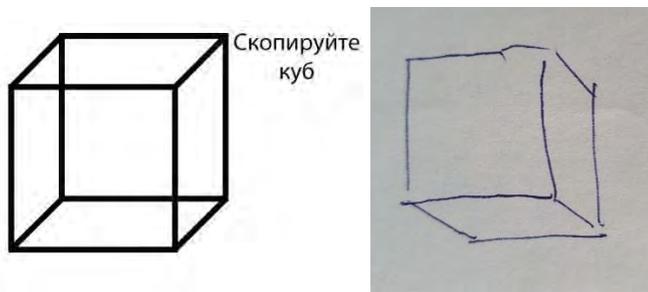
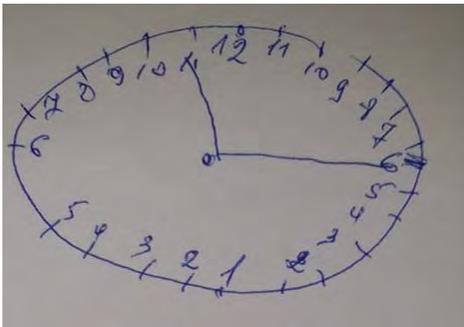


Рисунок Б.2. Результат теста рисования часов («пятнадцать минут двенадцатого»).



Оценка – 5 баллов.

Тест 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного восприятия и воспроизведения: сразу больной смог воспроизвести 2 слова (фиалка и красный). После интерферирующих заданий при предоставлении категориальных подсказок пациент не вспомнил ни одно слово, предоставление подсказок с множественным выбором не дало результата.

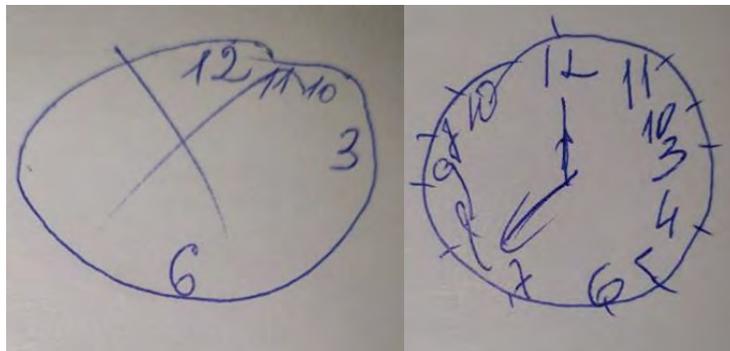
Таблица Б.1. Результаты тестирования по шкале MoCA

Функция	Результат, балл	Норма, балл
Оценка зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	3	5
Называние	3	3
Оценка внимания	4	6
Оценка речевых функций	2	3
Оценка абстрактного мышления	2	2
Оценка отсроченное воспроизведение	2	5
Оценка ориентация	3	6
Количество балл	19	30

Общий балл, полученный по шкале, соответствует УКР.

3. Тест копирования часов.

Больному предложено срисовать циферблат часов, на котором стрелки указывали восемь часов (рис. Б.3).

Рисунок Б.3. Результат теста копирования часов.

Оценка – 5 баллов.

4. *Тест на фонетическую речевую активность (проведенный в рамках шкалы МоСА)* – за 1 мин пациент назвал 9 слов. Данный результат свидетельствует о снижении количества фонетически опосредуемых ассоциаций.

5. *Тест на семантическую речевую активность* – за 1 минуту пациент назвал 6 слов, что соответствует снижению семантической речевой активности.

6. *FAB.*

Полученные данные по шкале FAB представлены в таблице Б.2.

У пациента отмечаются нарушения динамического праксиса и снижение беглости речи. Результат по шкале FAB соответствует выраженной лобной дисфункции.

Таблица Б.2. Результаты обследования пациента по шкале FAB.

Функция	Баллы
Оценка обобщения	3
Оценка беглость речи	2
Оценка динамического праксиса	2
Простая реакция выбора	2
Усложненная реакция выбора	2
Оценка хватательного рефлекса	0
Общий балл	11

Оптическая когерентная томография: при проведении ОКТ в области зрительного нерва определяется снижение перипапиллярного слоя нервных волокон в верхнем и нижнем височных квадрантах 112 и 118 мкм. соответственно. В области макулы определяется снижение толщина сетчатки и внутреннего плексиформного слоя, который истончен в верхнем и нижнем квадрантах перифовеальной области, толщина нервных волокон сетчатки, ганглиозного слоя сетчатки истончена в нижнем квадранте перифовеальной области.

Клинический диагноз.

Основной: Легкая степень деменции альцгеймеровского типа.

Сопутствующие: Хронический пиелонефрит. Хронический гастрит. Глаукома обоих глаз.

Обсуждение полученных результатов.

По результатам когнитивного тестирования у пациента наблюдается снижение всех исследуемых когнитивных шкал, но обращает на себя внимание снижение баллов по шкале MMSE 23 балла, что соответствует легкой степени деменции. Результат обследования по шкале MoCA (19 баллов) соответствует значимому когнитивному расстройству. Выявлено нарушение зрительно-пространственного гнозиса. При проведении MoCa теста при запоминании 5 слов, семантические подсказки оказывались неэффективны, что указывает на дисфункцию в височно – лимбической системе. Пациент не был способен правильно не только самостоятельно нарисовать часы, но и скопировать часы, что свидетельствует о первичном расстройстве зрительно-пространственных функций, в частности связанных с дисфункцией теменных отделов коры. Результат по шкале FAB соответствует выраженной лобной дисфункции. При проведении тестов на речевую активность более нарушена семантическая ассоциация, по сравнению с фонетической.

Заключение: В связи с тем, что у пациента имеются нарушения, характерные для нейродегенеративных когнитивных нарушений, можно сделать вывод что пациент страдает болезнью Альцгеймера, однако для уточнения диагноза необходимо проведение МРТ головного мозга либо ПЭТ с амилоидным лигандом, либо проведение люмбальной пункции для определения бета-амилоида, тау-протеина и фосфорилированного тау-протеина в ЦСЖ .

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Клинический пример №3

Больная Г., 74 лет.

Жалобы пациентка не предъявляет, со слов дочери «все забывает, стала агрессивна».

Анамнез заболевания.

Имеет высшее образование. С 55 лет на пенсии. Проживает в семье. Вдова. Имеет инвалидность II группы. В течение 20 лет страдает артериальной гипертензией с подъемами артериального давления до 180-190/100-110 мм.рт.ст., препараты принимает не регулярно, давление не контролирует. Два года назад перенесла ишемический инсульт с клиникой правостороннего гемипареза, хорошим восстановлением. Принимает тромбо АСС 100 мг/сут. и эналаприл 10 мг 2 раза в день, часто забывает принимать препараты. Со слов дочери, за последнее время пациентка очень изменилась «стала замедленной и плохо соображает», так же отмечает эмоциональные изменения «стала раздражительной, кричит по малейшему поводу и без повода, ничего не хочет делать, только спит и смотрит телевизор».

Объективный статус.

Состояние удовлетворительное. Кожные покровы розовой окраски, влажные. Нормостенического телосложения. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 77 в минуту, АД 120/80 мм.рт.ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус.

Сознание ясное, больная контактна. Ориентирована в месте, времени и собственной личности. Менингеальных знаков нет. Общемозговой симптоматики нет. Гипомимична. Глазные щели равные. Гемианопсии нет. Зрачки равны. Недостаточность конвергенции, больше справа. Пареза взора нет. Нистагма нет. Сглаженность правой носогубной складки. Голос тихий, речь дизартрична. Глоточные рефлексы сохранены, равные. Язык по средней линии. В пробе Барре правосторонний гемипарез до 4,5 баллов, больше в руке в дистальном отделе. Мышечный тонус равный. Сухожильные и периостальные рефлексы живые, D>S. Рефлексы орального автоматизма. Симптом Бабинского справа. Нарушения чувствительности нет. Координаторные пробы выполняет хуже справа. База

ходьбы расширена, шаг укорочен, наблюдается шарканье ног и затруднение поворотов. Тазовые функции контролирует.

Данные исследований.

MPT головного мозга.

Заключение: множественные лакунарные инфаркты в области подкорковых базальных ганглиев, внутренней капсулы с двух сторон, выраженный перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз.

Оптическая когерентная томография: патологии не выявлено.

Консультация офтальмолога: значимой офтальмологической патологии не выявлено.

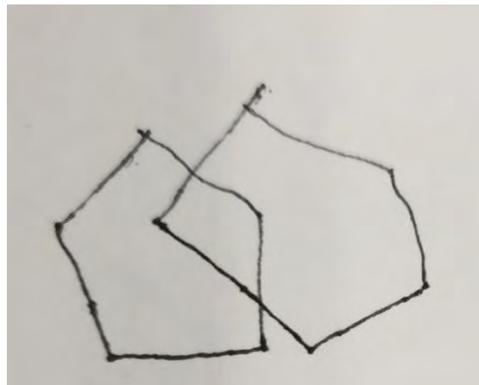
Нейропсихологическое обследование.

Обращает на себя внимание выраженная замедленность при выполнении всех нейрокогнитивных тестов.

1. MMSE тест

Краткая шкала оценки психического статуса 21 балла, что соответствует легкой степени деменции.

Рисунок В.1. Копирование пятиугольника.



2. MoCA тест

Полученные данные по шкале MoCA представлены в таблице В.1. По данным шкалы MoCA у больного имеются нарушения исполнительных навыков (рис. В.1) и зрительно-пространственного гнозиса (рис. В.2; рис. В.3).

Рисунок В.1. Тест, оценивающий регуляторные функции, больной Г.

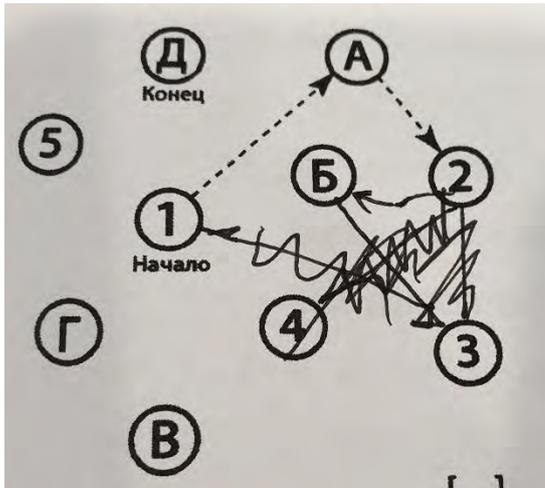


Рисунок В.2. Тест, оценивающий зрительно-пространственные функции, больной Г.

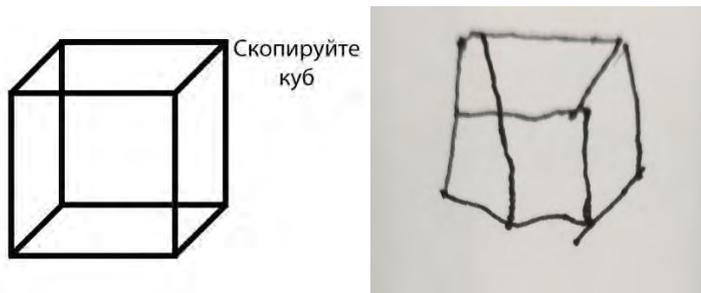
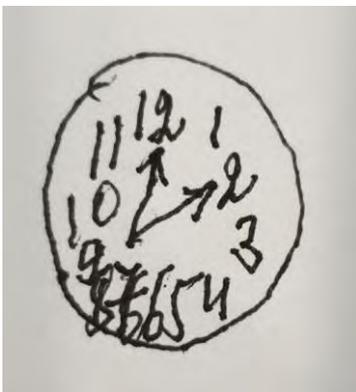


Рисунок В.3. Результат теста рисования часов («десять минут двенадцатого»).



Оценка – 5 баллов.

В рамках шкалы МоСА проводился тест 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного восприятия и воспроизведения: сразу больная смогла воспроизвести 3 слова (лицо, бархат, церковь). После интерферирующих заданий пациентка сразу смогла вспомнить одно слово (церковь). 2 слова (лицо, бархат) больная воспроизвела только после подсказок с множественным выбором, 2 слова (фиалка и красный) – вспомнить не смогла.

Таблица В.1. Результаты тестирования по шкале МоСА.

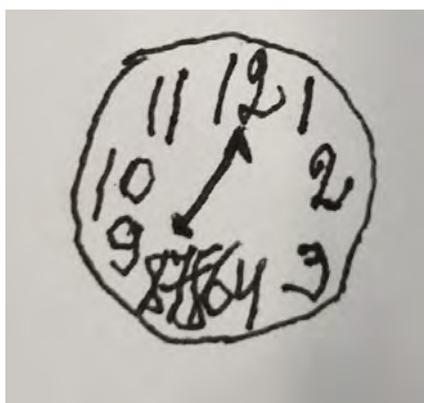
Функция	Полученные баллы	Норма
Оценка зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	2	5
Оценка называния	3	3
Оценка внимания	4	7
Оценка речевых функций	1	2
Оценка абстрактного мышления	2	2
Отсроченное воспроизведение	1	5
Оценка ориентации	6	6
Количество балл	19	30

Общий балл, полученный по шкале, соответствует УКР.

3. Тест копирования часов.

Больному предложено скопировать циферблат часов, на котором стрелки показывали восемь часов (рис. В.4).

Рисунок В.4. Результат теста копирования часов.



Оценка – 5 баллов.

4. *Тест на фонетическую речевую активность* – за 1 мин больной назвал 3. Данный результат свидетельствует о снижении фонетической речевой активности.

5. *Тест на семантическую речевую активность* – за 1 минуту больной назвал 6 слов, что соответствует снижению семантической речевой беглости.

6. *FAB*.

Полученные данные по шкале FAB отображены в таблице В.2.

У пациента выявлены нарушения динамического праксиса и снижение беглости речи. Результат по шкале FAB соответствует умеренной лобной дисфункции.

Таблица В.2. Результаты обследования пациента по шкале FAB

Функция	Баллы
Обобщение (концептуализация)	3
Оценка беглости речи	1
Оценка динамического праксиса	2
Оценка простой реакции выбора	3
Усложненная реакция выбора	2
Оценка хватательного рефлекса	3
Количество баллов	14

Консультация офтальмолога: Офтальмологической патологии не выявлено.

Оптическая когерентная томография: при проведении ОКТ в области макулы определяется снижение толщина ганглиозного слоя сетчатки и внутреннего плексиформного слоя, который истончен в фовеальной (центральной) области сетчатки.

Обоснование клинического диагноза.

Диагноз поставлен на основании жалоб, данных анамнеза (артериальная гипертензия), неврологического обследования (сглаженность правой носогубной складки, правосторонний гемипарез до 4,5 баллов, больше в руке, сухожильные

рефлексы живые D>S, симптом Бабинского справа) и результатов нейропсихологического тестирования.

Клинический диагноз.

Основной: Сосудистая деменция легкой степени. Перенесенный ишемической инсульт от 2018 года с правосторонним гемипарезом до 4,5б.

Фоновый: Артериальная гипертензия.

Обсуждение полученных результатов.

По результатам набранных баллов по шкале MoCA - 19 баллов, когнитивные функции данной пациентки соответствуют УКР. Результаты баллов по шкале FAB соответствуют умеренной лобной дисфункции. Также выявлено нарушение исполнительных навыков и зрительно-пространственного гнозиса. При проведении тестов на рисование и копирования часов определяется нарушение спонтанного рисования. По результатам теста запоминания 5 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения выявлено эффективность подсказок с множественным выбором. По результатам теста на речевую активность было выявлено снижение фонетической речевой беглости при относительной сохранности семантической речевой активности, что соответствует дизрегуляторным нарушениям.

Заключение.

У пациентки преобладают нарушения управляющих лобных функций (планирования, контроля и внимания) над расстройствами памяти, в связи с чем можно сделать вывод о сосудистом характере когнитивного дефицита.