

на правах рукописи

Панюшкина Людмила Александровна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЗРИТЕЛЬНОГО ПУТИ ПРИ ГЛАУКОМЕ И ПРИ БОЛЕЗНИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

14.01.07 - глазные болезни

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2015

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор
Доктор медицинских наук, профессор

Еричев Валерий Петрович
Туманов Владимир Павлович

Официальные оппоненты:

Серова Наталья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко», руководитель группы офтальмологических исследований
Алексеев Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры офтальмологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ.

Защита диссертации состоится «20» апреля 2015. В 14-00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, кор. А,Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Иванов М.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Глаукома – одна из наиболее важных медико-социальных проблем современной офтальмологии. Это заболевание занимает одно из ранговых мест среди причин необратимой слепоты и слабовидения (Нестеров А.П., 2000, Либман Е.С., 2004).

Долгое время глаукому рассматривали лишь как глазное заболевание, основным фактором риска которого является повышенное внутриглазное давление. Однако, несмотря на эффективные терапевтические и хирургические методы, направленные, в основном, на нормализацию внутриглазного давления, у каждого пятого пациента с глаукомой продолжается распад зрительных функций (Chen T., 1997). На настоящий момент неоспоримым становится факт существования механизмов развития глаукомной оптической нейропатии, не зависящих от уровня внутриглазного давления.

В современной литературе появляются единичные сведения, рассматривающие глаукому как заболевание, занимающее некое промежуточное положение между неврологической и офтальмологической патологией (Gupta N., Yucel Y.H., 2007; McKinnon S.J., 2003; Алексеев В.Н., 2012, 2013). Современные исследования обнаруживают сходство между глаукомой и нейродегенеративными заболеваниями, в частности болезнью Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся расстройством памяти и когнитивной дисфункцией. Несмотря на большие успехи, достигнутые в понимании патофизиологии дегенеративного процесса при данной патологии, диагностика заболевания чрезвычайно сложна. Основывается она на результатах нейропсихологического тестирования и данных таких исследований, как магнитно-резонансная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография или позитронно-эмиссионная

томография (Albert M.S., 2011). В последнее время все чаще появляются данные об обнаружении зрительных расстройств при болезни Альцгеймера, часть из которых обнаруживается на предметной стадии. По данным Bauer A.U. (2002) частота встречаемости глаукомы у пациентов с болезнью Альцгеймера составляет 25,9%, в то время, как в контрольной группе этот показатель равен 5,2%. Подтверждением относительной идентичности этих двух патологических состояний является обнаружение дефектов полей зрения у пациентов с болезнью Альцгеймера, напоминающих картину глаукомного поражения зрительных функций (Trick G.L., 1995). В опубликованных исследованиях описаны и некоторые общие механизмы развития этих двух заболеваний. Их объединяет селективная потеря определённых популяций нейронов вследствие апоптоза, трансинаптическая дегенерация и общие механизмы клеточного повреждения и гибели – оксидативный стресс и глутаматная токсичность (Dryer E.B., 1996; Gupta N., Yucel Y.H., 2007, McKinnon S.J., 2003; Tezel G, 2006;).

В литературе мы не встретили работы, в которых в полной мере описывались бы нейродегенеративные изменения зрительного пути на всем его протяжении. Сопоставление данных, полученных при обследовании пациентов с глаукомой и пациентов с болезнью Альцгеймера, позволит лучше понять патогенез этих заболеваний, обнаружить новые маркеры нейродегенерации, обосновать необходимость нейропротекторной терапии. Таким образом, несомненно, актуальным представляется изучение особенностей поражения зрительного пути на всем его протяжении, поиск маркеров нейродегенерации и комплексный анализ морфофункциональных и морфометрических особенностей сетчатки и зрительного нерва при глаукоме и болезни Альцгеймера.

Целью настоящей работы является изучение особенностей поражения зрительного пути при первичной открытоугольной глаукоме и болезни Альцгеймера.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить характер изменения и диагностическую значимость морфометрических и морфофункциональных параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с установленным диагнозом первичной открытоугольной глаукомы и болезни Альцгеймера.
2. Изучить характер взаимосвязи морфофункциональных и электрофизиологических показателей у пациентов с установленным диагнозом первичной открытоугольной глаукомы и болезни Альцгеймера.
3. Изучить, используя диффузионно-тензорную магнитно-резонансную томографию, состояние зрительного пути у пациентов с глаукомой.
4. Провести морфологическое исследование наружных колленчатых тел и зрительной коры на материале аутопсий с помощью различных нейростологических методик окрашивания и иммуногистохимического анализа в трёх группах: при установленном диагнозе первичной открытоугольной глаукомы, у пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера и группы контроля.

Научная новизна

1. Впервые проведена комплексная оценка состояния зрительного пути на всем его протяжении у пациентов с установленным диагнозом болезни Альцгеймера и у пациентов с глаукомой.
2. Установлено наличие диссоциации функциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера.
3. Определена диагностическая значимость офтальмологических методов обследования у пациентов с болезнью Альцгеймера.
4. Предложена собственная программа по обработке результатов ДТ-МРТ с возможностью объективного определения параметра фракционной анизотропии и ее продольной изменчивости.
5. Доказано на основе ДТ-МРТ распространение нейродегенеративного процесса на центральные отделы зрительного анализатора (наружное

коленчатое тело и зрительную лучистость) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

- б. Определены на основе морфологического исследования аутопсийного материала головного мозга маркеры нейродегенеративного процесса в центральных отделах зрительного анализатора при болезни Альцгеймера и глаукоме.

Практическая значимость

Определена диагностическая ценность морфофункциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с деменцией, обнаружены возможные биомаркеры болезни Альцгеймера при комплексном офтальмологическом обследовании.

Разработанная нами программа обработки данных ДТ-МРТ позволила *in vivo* оценить распространение нейродегенеративного процесса на структуры ЦНС при глаукоме. Полученные результаты могут служить обоснованием для назначения нейропротекторной терапии пациентам с прогрессирующей глаукомой.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с болезнью Альцгеймера выявлена выраженная диссоциация структурных и функциональных параметров сетчатки и зрительного нерва.
2. Увеличение индекса глобальных потерь ГКС (GLV) является наиболее чувствительным маркером нейродегенеративных изменений на уровне сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера.
3. ДТ-МРТ – метод прижизненной диагностики нейродегенеративных изменений в центральной нервной системе (наружное коленчатое тело и зрительная лучистость) у пациентов с глаукомой.
4. При болезни Альцгеймера и глаукоме в нейродегенеративный процесс вовлечены как периферические, так и центральные отделы зрительного анализатора. Более агрессивно этот процесс протекает при глаукоме.

Реализация результатов работы. Комплексное обследование зрительного пути, включающее ОКТ, ЗВП и ДТ-МРТ, внедрено в практику ФГБНУ «НИИГБ»; его используют в диагностике и мониторинге глаукомы, а также для объективной оценки зрительных нарушений у пациентов с деменцией.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 5 из них – в журналах, входящих в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIV Научно-практической нейроофтальмологической конференции «Актуальные вопросы нейроофтальмологии» (Москва, 2013), на VI конференции «Глаукома: теория и практика» (Санкт-Петербург, 2013), на VII конференции «Глаукома: теория и практика. Горизонты нейропротекции» (Санкт-Петербург, 2014), на XX Международном офтальмологическом конгрессе «Белые ночи-2014» (Санкт-Петербург, 2014), на XII Международном конгрессе Российского глаукомного общества «Глаукома: теории, тенденции, технологии» (Москва, 2014).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в подготовке и проведении всех исследований, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Вся обработка и интерпретация полученных результатов выполнена лично автором.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 13 таблицами. Библиографический указатель содержит 210 источников (49 отечественных и 161 зарубежных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Клиническое исследование основано на анализе данных 92 пациентов, разделенных на 3 группы. В первую группу вошли 27 пациентов (54 глаза) с диагнозом болезни Альцгеймера на стадии мягкой деменции. Средний возраст пациентов составил 72 ± 6 лет в диапазоне от 59 до 83 лет. Критериями исключения из исследования являлись: острота зрения $< 0,6$, наличие признаков глаукомной оптической нейропатии, зрелая или почти зрелая катаракта, наличие возрастной макулярной дистрофии, тяжелое соматическое состояние (сахарный диабет, инфаркт, инсульт в анамнезе).

Во вторую группу вошли 30 пациентов (57 глаз) с диагнозом ПОУГ различных стадий. Средний возраст пациентов составил 71 ± 6 лет в диапазоне от 55 до 83 лет. Критериями включения во 2-ую группу являлись: наличие подтвержденного диагноза ПОУГ, длительность заболевания не менее 5 лет, компенсированное ВГД (по данным ОРА и флоуметрии). Критерии исключения: зрелая или почти зрелая катаракта, наличие возрастной макулярной дистрофии, тяжелой сопутствующей офтальмологической или неврологической патологии, тяжелое соматическое состояние (сахарный диабет, инфаркт или инсульт в анамнезе).

3 группу (группу контроля) составили 35 пациентов (70 глаз) без признаков офтальмологической и неврологической патологии. Средний возраст составил 69 ± 6 лет в диапазоне от 59 до 85 лет. Критериями исключения из исследования являлись: наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет, инфаркт или инсульт в анамнезе).

Всем пациентам был проведен диагностический комплекс обследования, включавший в себя как стандартные, так и специальные методы. Стандартное офтальмологическое обследование включало в себя визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и гониоскопию. Измерение ВГД проводилось с помощью двух методик: методом динамической двунаправленной аппланации роговицы на приборе

Ocular Response Analyzer (ORA) и флоуметрии на анализаторе глазного кровотока Dicon®Diagnostics Paradigm Blood Flow. Пациенты, у которых было обнаружено превышение индивидуальной нормы ВГД, исключались из исследования.

Специальные методы обследования включали в себя: статическую периметрию на анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II, исследование морфометрических параметров ДЗН с помощью конфокального лазерного сканирующего офтальмоскопа HRT III, оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue – 100, регистрацию зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) (паттерн и мультифокальных) на универсальной электрофизиологической установке «Tomey EP-1000 multifocal».

Нами был также изучен морфологический материал головного мозга у 7 пациентов: 2 пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера, 1 пациента с глаукомой и 4 пациентов группы контроля без офтальмологической и неврологической патологии. Образцы ткани головного мозга из области НКТ и зрительной коры фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина (забуференный рН=7,2-7,4), обезвоживали и заключали в парафин. Серийные срезы толщиной 5-15 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, по методике Ниссля и по методике Бильшовского. Иммуногистохимическое исследование было выполнено на срезах НКТ у двух пациентов с диагнозом болезнь Альцгеймера и пациента с глаукомой для идентификации маркеров нейродегенерации: β -амилоида и тау-белка. Исследование проводили с помощью иммуноштейнера Leica BOND-MAX с применением Covertile технологии (Leica Biosystems). Морфометрическое исследование параметров нейронов на разных уровнях зрительного пути в пределах ЦНС было выполнено на полуавтоматической системе анализа изображений «MINI-MOP» (OPTON, Германия), полученных с помощью «Photomicroscop-III». Выполнили по 40 измерений нейронов и их ядер в каждом из исследуемых

слоев: магноцеллюлярном и парвоцеллюлярном слоях НКТ и в зрительной коре. Проводили сравнительный анализ площади нейрона (S_n , $\mu\text{км}^2$), площади ядра нейрона (S_j , $\mu\text{км}^2$) и ядерно-цитоплазматического соотношения в трех исследуемых группах.

Для оценки *in vivo* распространения нейродегенеративного процесса на структуры центрального отдела зрительного анализатора при ПОУГ нами было выполнено исследование диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ) 16 пациентам: 12 пациентам с диагнозом ПОУГ различных стадий и 4 пациентам из группы нормы. МРТ исследования выполнялись на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto, Siemens (Германия) с величиной индукции магнитного поля 1.5 Тл. Метод ДТ-МРТ основан на измерении величины и направления диффузии молекул воды в веществе мозга. Основным параметром, получаемым при данном исследовании, является фракционная анизотропия (ФА). Это величина, отражающая «направленную» организацию структур головного мозга и их целостность. Она принимает значения от 0 (изотропная диффузия) до 1 (полностью анизотропная диффузия). При патологических процессах в белом веществе головного мозга наблюдается снижение ФА. По данным литературы, снижение ФА служит маркером аксональной дегенерации при нейродегенеративных процессах.

Все стандартные исследования проводились в аксиальной и сагитальной плоскостях с толщиной срезов 5 мм и межсрезовым интервалом 1,5 мм. Обследование головного мозга включало в себя как стандартные режимы (T1, T2 MPR), так и специальные режимы (диффузионно-взвешенные изображения с построением карт диффузионно-тензорной трактографии, морфометрия серого вещества головного мозга).

Для объективной оценки получаемых данных нами была разработана программа «Анализатор фракционной анизотропии», позволяющая определять значения фракционной анизотропии (ФА) и продольной

изменчивости фракционной анизотропии (ΔFA) в НКТ и зрительной лучистости в трех срезах (12, 13 и 14) в каждом из полушарий.

Статистический анализ и оценка получаемых результатов проводились с помощью программы Statistica 8.0. Для характеристики рядов данных рассчитывали средние значения и стандартное отклонение при количестве измерений больше 30. Для меньших выборок – медианы значений, 1-ый и 3-ий квартили. Поскольку не все параметры имели нормальное распределение, при обработке данных пользовались непараметрической статистикой. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовали U-критерий Манна-Уитни. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью рангового анализа корреляции двух признаков по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинических исследований

Сравнение с группой нормы выявило отклонение большинства морфометрических параметров у пациентов с болезнью Альцгеймера и пациентов с ПОУГ по данным ОКТ. Результаты представлены в *табл. 1*.

Анализ результатов ОКТ сетчатки пациентов с болезнью Альцгеймера (1-ая группа) показал, что при этой патологии практически все измеренные параметры (толщина сетчатки в фовеа, пара- и перифовеа, толщина комплекса ГКС, индекс уровня фокальных потерь, толщина слоя перипапиллярных нервных волокон) находились в пределах возрастной нормы согласно нормативной базе томографа, то есть клинически значимых различий мы не получили. Однако нами было обнаружено статистически достоверное уменьшение толщины сетчатки в фовеолярной области, а также в пара- и перифовеолярной областях по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Таблица 1

Морфометрические параметры сетчатки и зрительного нерва по данным ОКТ (RTVue-100) у пациентов с болезнью Альцгеймера, пациентов с ПОУГ и группы контроля

Параметр ОКТ	Контроль	Болезнь Альцгеймера	ПОУГ
Fovea, мкм	250±18	242±20*	240±18
Parafovea, мкм	313±11	304±14*	289±17**
Perifovea, мкм	281±9	275±13*	261±16**
Fovea (внутр), мкм	77±9	71±11*	72±12*
Parafovea (внутр), мкм	127±8	123±8*	113±12**
Perifovea (внутр), мкм	112±5	108±7*	99±11**
GCC Average, мкм	93±6	90±7*	75±13**
FLV, %	0,74±0,7	0,65±0,52	6,72±5,64**
GLV, %	5,33±3,6	7,73±5,01*	22,42±12,83**
RNFL Average, мкм	102±7	106±9	85±18**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ – достоверность отличий показателей по сравнению с нормой (критерий Манна-Уитни)

В отличие от литературных данных, в нашем исследовании мы не обнаружили истончения слоя перипапиллярных нервных волокон у пациентов с болезнью Альцгеймера по данным ОКТ. Наоборот, это параметр у пациентов с деменцией был больше, чем в группе контроля (медианы значений 105 мкм и 103 мкм соответственно, $p > 0,05$).

Следует отметить, что, несмотря на полученные нами статистически значимые различия в двух группах, протокол анализа толщины комплекса ГКС (GCC Average), имеющийся в программном обеспечении прибора, не определил существенного отклонения от нормы этого параметра у пациентов

с болезнью Альцгеймера. Показатель уровня фокальных потерь (FLV) практически не отличался в двух группах.

Только анализ уровня глобальных потерь комплекса ГКС (GLV) определил существенные различия: у пациентов с болезнью Альцгеймера этот параметр примерно на 45% превысил его значения в группе контроля. Сравнение с нормативной базой прибора в ряде случаев также показало пограничные значения индекса GLV у пациентов 1-ой группы.

В группе пациентов с глаукомой при исследовании на ОКТ мы наблюдали более выраженные изменения: истончение сетчатки в пара- и перифовеолярной зоне за счет истончения ее внутренних слоев, а также истончение комплекса ГКС и СНВС и увеличение индексов объема фокальных и глобальных потерь ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). Все эти параметры высоко коррелировали со стадией глаукомы (рис. 1).

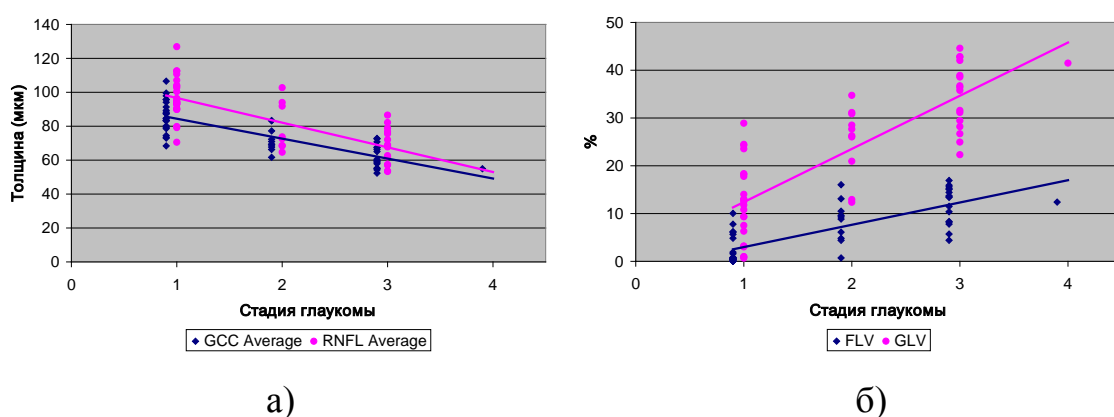


Рис. 1. Корреляционная связь средней толщины комплекса ГКС и средней толщины СНВС (а), индексов объема фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь (б) со стадиями глаукомы (значимая сильная корреляция: $r = -0,84$ и $r = -0,77$; $r = 0,77$ и $r = 0,81$ соответственно; $p < 0,05$).

При проведении статической периметрии у пациентов с болезнью Альцгеймера мы столкнулись со следующими сложностями: 7 пациентов не поняли поставленную перед ними задачу, у 5 пациентов результаты статической периметрии были признаны недостоверными в виду большого процента потерь фиксации взора ($> 5/20$) и ложноотрицательных ответов (30-40%). Таким образом, статистической обработке были подвергнуты результаты 15 пациентов (30 глаз). Сравнительный анализ исследования поля

зрения по пороговым программам 30-2 и 60-4 у пациентов с болезнью Альцгеймера и группой нормы показал статистически значимые различия ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни) параметров суммарной светочувствительности ЦПЗ, суммарной светочувствительности ППЗ, индексов MD и PSD. Практически в каждом результате исследования поля зрения выявлялась концентрическая депрессия светочувствительности, как тотальная, так и локальная (очаговая), по периферии исследуемой области. Обращал на себя внимание факт наличия области с нормальной светочувствительностью в пределах 30-40°, окруженной участками поля зрения со сниженной светочувствительностью при сопоставлении результатов исследования периферического и центрального полей зрения. Во всех случаях результаты исследования поля зрения по скрининговой программе не совпадали с пороговым исследованием. Таким образом, противоречивость и несоответствие локализации скотом, определяемых при исследовании по пороговой и скрининговой программе, не позволяет определить наиболее типичные дефекты поля зрения у пациентов с болезнью Альцгеймера, как было описано в некоторых статьях. Статическая периметрия у пациентов с глаукомой выявила типичные для этого заболевания изменения поля зрения. Все исследуемые параметры (суммарная светочувствительность ЦПЗ и ППЗ, индексы MD и PSD) достоверно отличались от нормы ($p < 0,05$) и соответствовали стадиям глаукомы.

Для уточнения и объяснения результатов статической периметрии нами было выполнено исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). По результатам п-ЗВП у пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено статистически достоверное увеличение латентности положительного пика P100 на паттерн 0,3 по сравнению с группой контроля (медианы значений: 106 мс и 104 мс соответственно, $p < 0,05$). У пациентов с глаукомой мы наблюдали более выраженное увеличение латентности положительного пика P100 на оба паттерна (1,0° и 0,3°) (медианы значений: 100 мс и 110 мс

соответственно). Различия с группой нормы были клинически и статистически достоверны ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе по кольцам в пределах 30° результатов мф-ЗВП обнаружены статистически достоверные отклонения от нормы в группе с болезнью Альцгеймера практически во всех исследуемых областях ($p < 0,05$) (рис. 2). При проведении корреляционного анализа была установлена средняя корреляционная связь суммарной светочувствительности ЦПЗ с латентностью P100 на паттерн 0,3 ($r = -0,68$ при $p < 0,01$), а также с латентностью центральных колец R1 ($r = -0,69$ при $p < 0,05$) и R3 ($r = -0,61$ при $p < 0,05$). Индексы MD и PSD не обнаружили достоверной корреляции с параметрами мф-ЗВП. Таким образом, при болезни Альцгеймера мы можем говорить о диффузном снижении светочувствительности ЦПЗ, которое подтверждается результатами САП и ЗВП.

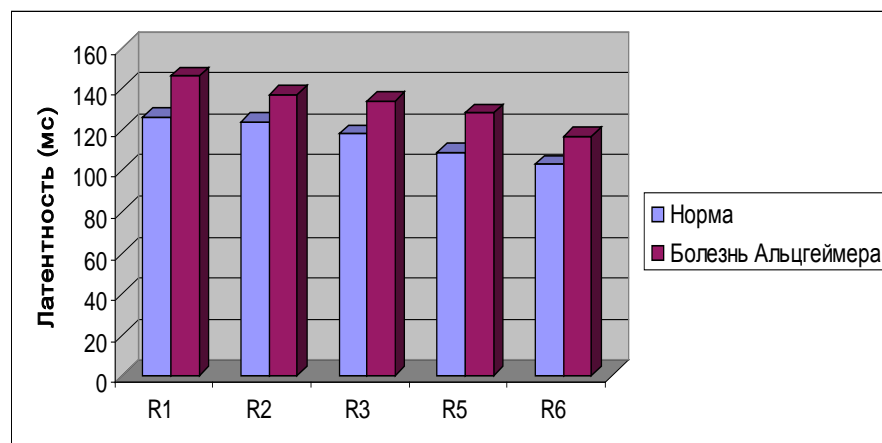


Рис. 2. Результаты сравнительного анализа латентности мф-ЗВП по кольцам у пациентов с болезнью Альцгеймера и группой контроля.

У пациентов с глаукомой также наблюдалось увеличение латентности по данным мф-ЗВП, однако статистически значимые различия были получены лишь для периферических колец (R4-R6) (рис. 3).

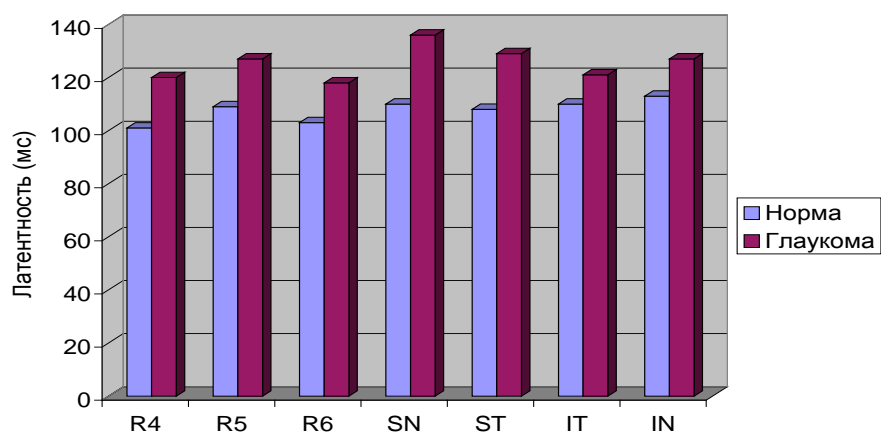


Рис. 3. Сравнительный анализ результатов мф-ЗВП у пациентов с глаукомой и группы контроля. Приведены данные, которые статистически отличались в двух группах ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни).

В случае с глаукомой результаты ЗВП соответствовали данным САП. Была получена высокая корреляционная связь суммарной светочувствительности ЦПЗ и индекса MD с латентностью периферического кольца R6 ($r = -0,82$ при $p < 0,05$), а также средняя корреляционная связь латентности R6 со стадией глаукомы ($r = 0,51$ при $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи параметров ОКТ с параметрами САП, п-ЗВП и мф-ЗВП у пациентов с болезнью Альцгеймера не выявил достоверной корреляции. Учитывая, что мф-ЗВП оценивают функциональную сохранность зрительного анализатора на всем его протяжении от сетчатки до зрительной коры и обнаруженную нами диссоциацию структурных и функциональных параметров у пациентов с болезнью Альцгеймера, был сделан вывод о более проксимальном уровне поражения зрительного пути на ранней стадии заболевания.

Совсем иные результаты были получены в группе пациентов с ПОУГ. В этой группе следует отметить тесную корреляционную связь параметров ОКТ, компьютерной периметрии и ЗВП. Коэффициенты корреляции представлены в *табл. 2*.

Коэффициенты корреляции параметров паттерн-ЗВП и мультифокальных ЗВП и параметров ОКТ у пациентов с ПОУГ

<i>Латентность ЗВП</i>	<i>Parafovea</i>	<i>Perifovea</i>	<i>GCC Average</i>	<i>FLV</i>	<i>GLV</i>	<i>RNFL Average</i>
<i>Паттерн 1,0</i>	-0,76*	-0,67*	-0,73*	0,69*	0,73*	-0,73*
<i>Паттерн 0,3</i>	-0,76*	-0,63*	-0,67*	0,78**	0,7*	-0,6
<i>R2</i>	-0,59	-0,73*	-0,68*	0,6	0,68*	-0,55
<i>R3</i>	-0,71**	-0,74**	-0,6*	0,67*	0,64*	-0,43
<i>R4</i>	-0,78**	-0,54	-0,69*	0,72*	0,68*	-0,54
<i>R5</i>	-0,73*	-0,52	-0,61*	0,68*	0,62*	-0,50
<i>R6</i>	-0,65*	-0,63*	-0,76**	0,7*	0,69*	-0,71*

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – уровни статистической значимости

Таким образом, при глаукоме мы наблюдаем тесную взаимосвязь морфометрических и морфофункциональных параметров сетчатки и зрительного нерва. Уже на самой ранней стадии заболевания с помощью НРТ и ОКТ можно выявить изменения комплекса ГКС и зрительного нерва, что свидетельствует о преимущественном и более агрессивном (по сравнению с болезнью Альцгеймера) поражении периферических отделов зрительного анализатора.

Исследование гистологических препаратов у пациента с глаукомой и пациентов с болезнью Альцгеймера, окрашенных по методике Ниссля, выявило уменьшение площади нейронов во всех исследуемых областях по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни). Наименьшие значения этого параметра были зафиксированы при глаукоме: средние значения площади нейрона отличались от нормы на 32,5% в магноцеллюлярных слоях, на 38% в парвоцеллюлярных слоях и на 35% в зрительной коре. При болезни Альцгеймера наблюдаемые различия были меньше. Было выявлено уменьшение площади нейрона в магноцеллюлярных

слоях на 20,8%, в парвоцеллюлярных слоях на 38,5%, в зрительной коре на 26%. В сравнении с группой контроля средние значения площади ядра нейрона при болезни Альцгеймера были больше в магноцеллюлярных слоях НКТ на 42%, в парвоцеллюлярных слоях на 9,7%. Эти различия были статистически достоверны ($p < 0,05$; критерий Манна-Уитни). В зрительной коре размеры ядра практически не отличались от нормы ($p > 0,05$). При глаукоме наблюдалось также незначительное увеличение площади ядер нейронов в магноцеллюлярных слоях НКТ на 8,5%, в парвоцеллюлярных слоях и зрительной коре наблюдалось уменьшение их размеров на 35,5% и 18,3% соответственно. Все различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Соответствующим образом изменялось и ядерно-цитоплазматическое соотношение в исследуемых слоях НКТ и зрительной коре (рис. 4).

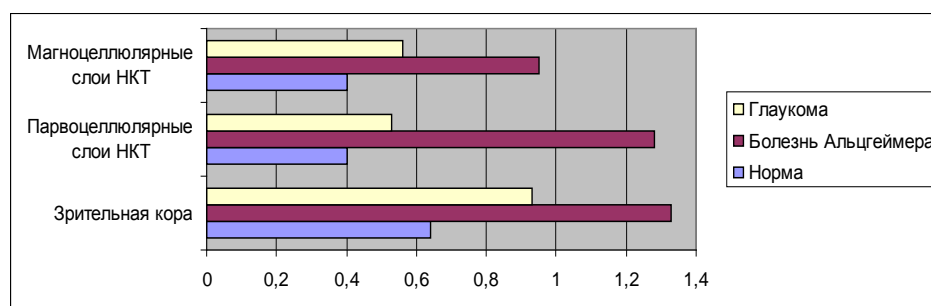


Рис. 4. Ядерно-цитоплазматическое соотношение (Я/Ц) в наружном колечном теле при глаукоме, болезни Альцгеймера и в группе контроля.

Уменьшение объема цитоплазмы и ядра при «светооптической» сохранности их, утолщение и складчатость ядерной мембраны, умеренный гиперхроматоз ядра и цитоплазмы, конденсация хроматина, сморщивание цитоплазмы – все эти морфологические признаки в случае с глаукомой и болезнью Альцгеймера свидетельствуют о вовлечении в апоптоз нейронов НКТ и зрительной коры. При исследовании импрегнированных серебром препаратов зрительной коры больших полушарий головного мозга и НКТ пациентов с глаукомой и болезнью Альцгеймера были выявлены нейрофибриллярные образования разной толщины, заполняющие цитоплазму нейронов и их отростков. Другие нейрофибриллы располагались вокруг ядер

и приобретали вид клубка (классические альцгеймеровские нейрофибриллы). При проведении иммуногистохимического анализа срезов НКТ при глаукоме и болезни Альцгеймера были выявлены маркеры нейродегенерации: β -амилоид и фосфорилированный тау-белок.

Распространение нейродегенеративного процесса на центральные отделы зрительного анализатора было подтверждено с помощью ДТ-МРТ и разработанной нами программы «Анализатор фракционной анизотропии». При статистической обработке данных было выявлено достоверное снижение параметра фракционной анизотропии в нижнем срезе (ФА 14) у пациентов с глаукомой по сравнению с группой контроля (медианы значений 0,74 и 0,77 соответственно, $p < 0,01$ критерий Манна-Уитни). Также наблюдалась значимая ($p < 0,05$) и высокая значимая ($p < 0,01$) корреляция параметра продольной изменчивости ФА (Δ ФА) с морфометрическими (площадь нейроретинального пояска, средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки, индексы объема глобальных и фокальных потерь, толщина слоя перипапиллярных нервных волокон) и морфофункциональными (индексы MD и PSD компьютерной периметрии) параметрами сетчатки и зрительного нерва для каждого глаза. Коэффициенты корреляции $|r|$ находились в пределах от 0,62 до 0,88. Обнаруженная высокая корреляция Δ ФА со стадией глаукомы (для правого глаза коэффициент корреляции Спирмена составил 0,7, для левого глаза $-0,72$ ($p < 0,05$)) свидетельствует о распространении нейродегенеративного процесса на зрительные центры при прогрессировании заболевания.

Обобщая полученные нами данные, следует сказать, что и при болезни Альцгеймера, и при глаукоме мы наблюдаем признаки нейродегенерации на различных участках зрительного пути. Однако степень их выраженности различна. Несомненно, что при глаукоме мы имеем дело со значительно более агрессивным воздействием транссинаптической нейродегенерации на структуры зрительного анализатора. Мы полагаем, опираясь на данные

литературы, что в результате воздействия повышенного ВГД на ГКС и их аксоны запускается механизм апоптоза. Он в свою очередь инициирует каскад реакций, который в конечном итоге запускает процесс вторичной транссинаптической дегенерации. Под этим термином понимают распространение патологического процесса на здоровые нейроны, которые избежали первичного повреждения от повышенного ВГД, но прилежат к поврежденным нейронам, которые оказывают на них патологическое влияние. Именно такой механизм, по нашему мнению, объясняет распространение дегенеративных изменений на структуры ЦНС при прогрессировании ГОН.

Этот же механизм может объяснить распространение дегенеративных изменений на зрительные центры и при болезни Альцгеймера. Выявленная нами диссоциация структурных и функциональных параметров сетчатки и зрительного нерва, а также значительное увеличение латентности мф-ЗВП у пациентов со стадией мягкой деменции позволяют предположить, что в первую очередь при болезни Альцгеймера страдают центральные отделы зрительного анализатора, от которых патологический процесс посредством вторичной транссинаптической нейродегенерации распространяется на периферические его отделы. Опираясь на литературные данные, мы можем ожидать более выраженные изменения комплекса ГКС и истончение СНВС у таких пациентов при прогрессировании деменции. Таким образом, комплексное офтальмологическое обследование может стать одним из ключевых и доступных методов диагностики болезни Альцгеймера.

ВЫВОДЫ.

1. По результатам комплексного обследования 92 пациентов впервые изучены как клинические, так и морфологические особенности зрительного пути от сетчатки до зрительной коры у лиц, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, болезнью Альцгеймера и в группе контроля.

2. Выявлена высокая и средняя значимая корреляция структурных и функциональных изменений при глаукоме. Истончение сетчатки в пара- и перифовеа, истончение комплекса ганглиозных клеток и слоя перипапиллярных нервных волокон, увеличение индексов объема фокальных и глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки сопровождаются увеличением периметрических индексов MD и PSD и увеличением латентности ЗВП на паттерны 1,0° и 0,3°, а также увеличением латентности периферических колец мф-ЗВП. Как морфометрические, так и функциональные параметры тесно коррелируют со стадиями глаукомы.
3. У пациентов с болезнью Альцгеймера:
 - 3.1. Определена низкая диагностическая значимость исследования поля зрения по пороговым программам статической периметрии в виду большого процента потерь фиксации взора и ложноотрицательных ошибок.
 - 3.2. Нарушение функции зрительного проводящего пути подтверждается результатами зрительных вызванных потенциалов. Обнаружено статистически значимое увеличение латентности п-ЗВП на паттерн 0,3°, а также увеличение латентности мф-ЗВП ($p < 0,05$), коррелирующее со снижением светочувствительности центрального поля зрения.
 - 3.2. По результатам оптической когерентной томографии выявлена тенденция к истончению сетчатки в фовеа в среднем до 242 ± 20 мкм, в парафовеа – до 304 ± 14 мкм, в перифовеа – до 275 ± 13 мкм, а также тенденция к истончению комплекса ГКС до $90,45 \pm 6,89$ мкм. В сравнении с группой контроля различия статистически достоверны ($p < 0,05$).
 - 3.3. Индекс объема глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки на 45% превысил его значения в группе контроля (средние значения: $7,73 \pm 5,01$ и $5,33 \pm 3,6\%$ соответственно).
 - 3.5. Выявлена диссоциация морфометрических и морфофункциональных параметров сетчатки и зрительного нерва. Значительное увеличение латентности мультифокальных зрительных вызванных потенциалов при

отсутствии выраженных изменений структурных параметров сетчатки и зрительного нерва может свидетельствовать о более проксимальном уровне поражения зрительного пути при данной патологии.

4. С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии и разработанной нами программы «Анализатор фракционной анизотропии» доказано распространение нейродегенеративного процесса на центральные отделы зрительного анализатора при глаукоме. Выявлено уменьшение параметра фракционной анизотропии (ФА) в наружном колленчатом теле и зрительной лучистости в сравнении с группой контроля (медианы значений 0,74 и 0,77 соответственно, $p < 0,01$), а также определена значимая ($p < 0,05$) и высокая значимая ($p < 0,01$) корреляция параметра продольной изменчивости ФА (Δ ФА) с морфометрическими и морфофункциональными параметрами сетчатки и зрительного нерва для каждого глаза. Коэффициенты корреляции $|r|$ находились в пределах от 0,62 до 0,88. Доказана высокая корреляция Δ ФА со стадией глаукомы: для правого глаза коэффициент корреляции Спирмена составил 0,7, для левого глаза $-0,72$ ($p < 0,05$).
5. При глаукоме и болезни Альцгеймера:
 - 5.1. Морфологическое исследование аутопсийного материала головного мозга позволило выявить атрофию нервной ткани в наружном колленчатом теле и зрительной коре: сморщивание и гибель нейронов, перичеллюлярный отек, эктопия ядра и ядрышка, хроматолиз. Наиболее выраженные атрофические изменения наблюдались при глаукоме.
 - 5.2. Иммуногистохимический анализ НКТ обнаружил маркеры нейродегенерации: β -амилоид и тау-белок. Это подтверждает вовлеченность центральных отделов зрительного анализатора в нейродегенеративный процесс при данных патологических состояниях.
6. На основании комплексного клинико-морфологического исследования можно говорить о более агрессивном по сравнению с болезнью Альцгеймера влиянии нейродегенеративного процесса на структуры

зрительного пути при глаукоме. При прогрессировании глаукомной оптической нейропатии патологический процесс распространяется от ганглиозных клеток сетчатки к центральным отделам зрительного анализатора. При болезни Альцгеймера поражение структур зрительного пути носит характер вторичных нейродегенеративных изменений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании проведенного нами комплексного клинико-морфологического анализа особенностей зрительного пути у пациентов с глаукомой и болезнью Альцгеймера можно сформулировать следующие рекомендации практикующим врачам:

1. Пациентам с деменцией следует проводить комплексное офтальмологическое обследование. Помимо стандартных методик оно должно включать в себя оптическую когерентную томографию и исследование зрительных вызванных потенциалов. Эти современные высокоинформативные методы позволяют достоверно оценить изменение как структурных, так и функциональных параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера.
2. Диффузионно-тензорная МРТ может быть рекомендована пациентам с прогрессирующим течением ГОН при нормализованном офтальмотонусе для подтверждения распространения нейродегенеративного процесса на структуры центрального отдела зрительного анализатора и обоснования проведения нейропротекторной терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1) Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А. Глаукома и нейродегенеративные заболевания // **Глаукома.** – 2012. - № 1.- С. 62-68.
- 2) Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера // **Глаукома.** – 2013. - № 1. – С. 5-10.

- 3) Еричев В.П., Панюшкина Л.А., Дань Цзинь. Неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов в стабилизации глаукомной оптической нейропатии // **Глаукома.** – 2013. - № 3. – С. 30-34.
- 4) Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Мемантин в лечении прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии // Сборник научных трудов XII всероссийской школы офтальмолога. – Москва, 2013. - С. 248-255.
- 5) Еричев В.П., Панюшкина Л.А. Диагностическая ценность функциональных и морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с болезнью Альцгеймера // **Глаукома.** – 2014. - № 2. – С. 5-10.
- 6) Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А., Федоров А.А. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера // **Глаукома.** – 2014. - № 3. – С. 5-13.
- 7) Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А., Федоров А.А. Характер морфологических изменений наружных колленчатых тел и зрительной коры при глаукоме и болезни Альцгеймера // Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием VII РООФ. - Москва, 2014. - Том 1. - С. 308-311.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
 ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
 ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
 п-ЗВП – паттерн зрительные вызванные потенциалы
 мф-ЗВП – мультифокальные зрительные вызванные потенциалы
 НКТ – наружное колленчатое тело

ОКТ – оптическая когерентная томография
 ФА – фракционная анизотропия
 ЦНС – центральная нервная система
 FLV – focal ganglion cell loss volume
 GCC Avg. – ganglion cell complex thickness average
 GLV – global ganglion cell loss volume