

Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, Ю.А. Гамза^{1, 2}, М.Ю. Зубкова^{1, 2}, А.С. Дербенева^{1, 2}, О.Б. Доронина¹, К.С. Доронина¹, Н.В. Булатова¹, А.С. Бельгибаева¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) объединяют группу нозологических форм, причиной развития которых является избыточное образование белковых молекул и их агрегатов, приводящее к гибели клеток мозга. Классические патофизиологические механизмы связаны с накоплением внеклеточного амилоидного β -белка (А β) при болезни Альцгеймера (БА) и белка α -синуклеина при болезни Паркинсона (БП), которые являются маркерами нейродегенеративного процесса. Признаком функциональных нарушений при НДЗ является снижение остроты зрения, контрастной световой чувствительности с наиболее значимыми изменениями на самых высоких пространственных частотах (18 и 12 цикл/гр) и цветового зрения, коррелирующее со степенью выраженности когнитивных нарушений и длительностью заболевания. Изменения показателей психофизических тестов сопровождаются уменьшением центральной толщины сетчатки (ЦТС), что является следствием дегенерации ее внутренних слоев. Прогрессирование НДЗ характеризуется стабильностью психофизических тестов, но значительным истончением слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки и увеличением ЦТС, что коррелирует со снижением когнитивных функций. Отложения А β и α -синуклеина в стенках артерий вызывают сужение просвета и окклюзию сосудов, снижение плотности перфузии диска зрительного нерва, обеднение поверхностного и глубокого капиллярного сплетений, расширение аваскулярной фовеолярной зоны. Микроциркуляторные нарушения сопровождаются изменением структуры сетчатки, доказана их отрицательная связь с толщиной внутренних слоев сетчатки и длительностью заболевания. Возрастающая потребность в выявлении специфичных и чувствительных биомаркеров НДЗ на доклинической стадии для дифференциации причин, уточнения подтипа и оценки риска прогрессирования НДЗ определяет актуальность изучения и идентификации функциональных и структурных изменений нейронов и аксонов сетчатки. Неинвазивные, информативные, основанные на мультимодальной визуализации офтальмологические методы обследования представляются ценными для диагностики и мониторинга НДЗ.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания; оптическая когерентная томография; болезнь Паркинсона; болезнь Альцгеймера; цветовое зрение; контрастная чувствительность

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Зубкова М.Ю., Дербенева А.С., Доронина О.Б., Доронина К.С., Булатова Н.В., Бельгибаева А.С. Офтальмологическая диагностика в дебюте и при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 104-10. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-104-110>

Ophthalmic examination in the debut and during progression of neurodegenerative diseases

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Yulia A. Gamza^{1, 2}, Margarita Yu. Zubkova^{1, 2}, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Olga B. Doronina¹, Ksenia S. Doronina¹, Natalia V. Bulatova¹, Anna S. Belgibaeva¹

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

² Novosibirsk State Region Hospital, Novosibirsk, 130, Nemirovich-Danchenko St., 630087, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Neurodegenerative diseases (NDD) are a group of nosological forms, caused by excessive formation of protein molecules and their aggregates and leading to the death of brain cells. Classical pathophysiological mechanisms are associated with the accumulation of extracellular amyloid β -protein (A β) in Alzheimer's disease (AD) and α -synuclein protein in Parkinson's disease (PD), which are markers of neurodegenerative process. Signs of functional disorders in NDD include decreasing visual acuity, lower contrast light sensitivity with the most significant changes at the highest spatial frequencies (18 and 12 cycles per degree), and reduced color vision. These disorders correlate with the severity of cognitive impairment and duration of the disease. Changes in the indicators of psychophysical tests are accompanied by lower central retinal thickness (CRT), which is a consequence of inner layers degeneration. NDD progression is characterized by the stability of psychophysical tests, significant thinning of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) and CRT thickening, which correlates with cognitive dysfunction. A β and α -synuclein deposits in artery walls cause lumen narrowing and occlusion of blood vessels, reduced optic nerve disk perfusion density, superficial and deep capillary plexus depletion, expansion of the avascular foveolar zone. Microcirculatory disorders lead to retinal changes, which were proven to correlate negatively with the thickness of inner retinal layers and duration of the disease. An ever-growing need in the identification of specific and sensitive biomarkers at the preclinical stage of NDDs, differentiation of their causes, precise subtype classification, and assessment of progression risk is an evidence of the relevance of studying and identifying functional and structural changes in retinal neurons and axons. Non-invasive and informative methods of multimodal imaging appear to be valuable for NDD diagnosis and monitoring.

Keywords: neurodegenerative diseases; optical coherence tomography; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; color vision; contrast sensitivity

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Zubkova M.Yu., Derbeneva A.S., Doronina O.B., Doronina K.S., Bulatova N.V., Belgibaeva A.S. Ophthalmic examination in the debut and during progression of neurodegenerative diseases. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 104-110 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-104-110>

Рост продолжительности жизни и старение населения сопровождаются неуклонным ростом числа людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) и деменцией. Так, в 2015 г. в мире зарегистрировано 46,8 млн человек с этим диагнозом. По прогнозам, число таких пациентов будет удваиваться каждые 20 лет и достигнет 131,5 млн к 2050 г. [1].

НДЗ возникают в результате прогрессирующей дегенерации и гибели нейронов определенных структур центральной нервной системы, приводящих к разрыву связей между ее отделами, дисбалансу синтеза и доставки соответствующих нейромедиаторов, вследствие чего развивается нарушение памяти, расстройство движений и мыслительных способностей человека. В соответствии с предложенной S. Prusiner [2] прионной теорией природа НДЗ связана с нарушением конформации жизненно необходимых для клеток мозга белков. Современная классификация конформационных болезней мозга определяет в качестве ведущего группобразующего признака патохимическую характеристику белкового субстрата болезни (альфа-синуклеина, тау-протеина или бета-амилоида). Для каждой нозологической формы предполагается выделение определенного белка, нарушение конформации и внутриклеточного процессинга которого приводит к формированию соответствующих нерастворимых белковых агрегатов, приводящих к нейродегенерации. Избыточное образование белковых молекул

и их агрегатов с нарушенной конформацией, приводящей к гибели клеток мозга, является маркером нейродегенеративного процесса, но не его причиной. В настоящее время ведущими нейродегенеративными заболеваниями являются болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП).

БП характеризуется наличием патологических отложений неправильно свернутого и фосфорилированного белка α -синуклеина, приводящих к массивной необратимой потере дофаминергических нейронов, входящих в структуры стриопаллидарной системы — важнейшей составляющей экстрапирамидной системы, обеспечивающей организацию и построение движений [3].

Развитие симптомов БП возникает в результате гибели дофаминпродуцирующих нейронов в черной субстанции. Такая потеря приводит к истощению запасов дофамина не только в базальных ганглиях, но и в других частях мозга, с чем связано множество немоторных нарушений, в частности патология зрительного аппарата, включающая определенные слои сетчатки, части зрительного пути и слои затылочной коры. Исследование I. Bodis-Wollner и соавт. [4] продемонстрировало присутствие α -синуклеина во внутренних слоях сетчатки, которое является патологическим признаком БП (рис. 1).

БА характеризуется спектром когнитивных и психоневрологических симптомов, включая тяжелую потерю памяти, изменение поведения, дезориентацию, нарушение зрения,

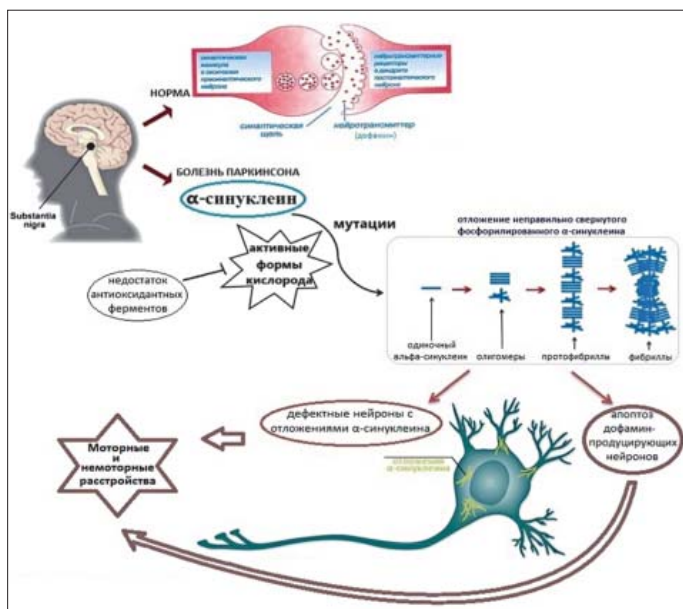


Рис. 1. Схематическое изображение патогенеза болезни Паркинсона

Fig. 1. Schematic picture of Parkinson's disease pathogenesis

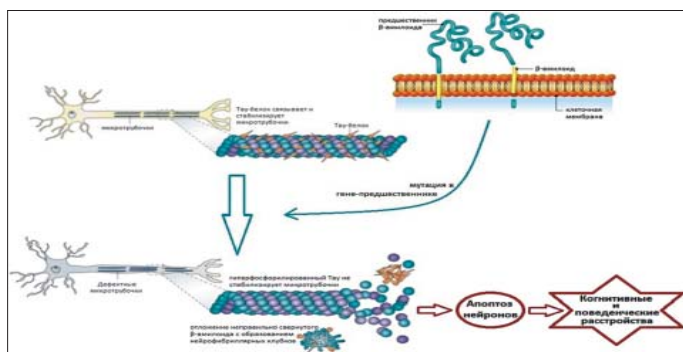


Рис. 2. Схематическое изображение патогенеза болезни Альцгеймера

Fig. 2. Schematic picture of Alzheimer's disease pathogenesis

нарушение сна, а на поздних стадиях — трудности при ходьбе, глотании, неизбежно приводящие к смерти [5]. Классические патофизиологические механизмы БА связаны с накоплением внеклеточного амилоидного β -белка ($A\beta$) в виде неправильно свернутых эндогенных белков — бляшек и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков, которые возникают в результате агрегации гиперфосфорилированного тау-белка. На момент появления клинических признаков повреждение уже слишком обширно, что снижает возможности и эффективность терапевтического воздействия [6] (рис. 2).

Хотя вопрос наличия ранних функциональных нарушений органа зрения при НДЗ остается дискуссионным, в большинстве исследований показана потеря остроты зрения (ОЗ) [7]. В исследовании Е. Salobrar-Garcia и соавт. [8] прогностическая значимость визометрии при БА определена как 71,4 %. Авторы выявили значительное снижение ОЗ у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести БА по сравнению с контрольной группой, что доказало наличие значимой прямой корреляции между показателями ОЗ и степенью выраженности когнитивных нарушений (КН).

Снижение ОЗ происходит в результате дегенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Этот процесс может избирательно влиять как на магноцеллюлярные ГКС, являющи-

еся зоной проекции верхнего бугорка четверохолмия (контроля экстракулярных движений) и ядер крупноклеточных слоев латерального колленчатого тела, так и на парвоцеллюлярные ГКС, проецирующиеся на мелкоклеточные слои латерального колленчатого тела. У пациентов с БА отмечено более выраженное накопление $A\beta$ в парвоцеллюлярных слоях, где также обнаружены нейрофибриллярные клубки, чем в магноцеллюлярных [9]. При этом степень снижения ОЗ одинаково выражена как при легких, так и умеренных стадиях заболевания, несмотря на прогрессирующую потерю нейронов, что возможно за счет процессов функциональной адаптации и компенсации.

В большинстве исследований показано снижение контрастной световой чувствительности (КСЧ) на всех пространственных частотах с наиболее выраженными изменениями на самых высоких их значениях: наиболее чувствительными оказались 18 цикл/гр — $0,64 \pm 0,56$ и 12 цикл/гр — $1,25 \pm 0,32$.

Снижение КСЧ по сравнению с контрольной группой при частоте 18 цикл/гр составило 40,67 % у пациентов с легкой степенью БА и 36,98 % в группе умеренной степени КН [7]. Полученные данные подтверждают результаты исследования М. Webster [10] о нарушении функции клеток как парвоцеллюлярного, так и магноцеллюлярного пути, когда в начале болезни происходит резкое снижение показателей КСЧ, и эта потеря стабилизируется и не прогрессирует с развитием болезни аналогично изменениям ОЗ в результате возможного использования адаптационных резервов и нейронной компенсации с целью максимальной передачи информации.

При БП изменение центрального зрения вызвано дисфункцией интратетинальной дофаминергической схемы и нарушением передачи зрительного потенциала из сетчатки в головной мозг. V. Polo и соавт. [11] при оценке зрительной дисфункции при БП и ее корреляции с морфологическими изменениями сетчатки у 37 пациентов с БП обнаружили более низкие показатели максимально скорректированной ОЗ на всех трех уровнях контрастности таблиц ETDRS чем в группе контроля.

Авторами получены статистически значимые корреляции между показателями КСЧ и толщиной ГКС во всех секторах: верхненазальном, нижненазальном, назальном, нижнем, верхневисочном секторе с максимальным значением на пространственной частоте 18 цикл/гр. Описана связь между КСЧ и структурными изменениями сетчатки, особенно в макуле [11].

Изменение цветового зрения и цветоощущения также является значимым в диагностике НДЗ. S. Risacher и соавт. [12] показали корреляционную связь цветового зрения и индекса смешения цветов (для оценки степени дисхроматопсии) с тяжестью заболевания и его продолжительностью, а также наличие нарушений КСЧ на ранних стадиях в зависимости от состояния психического статуса. Несмотря на отсутствие явной дисхроматопсии, при обследовании большой группы пациентов с НДЗ V. Polo и соавт. [11] обнаружили значительное увеличение количества ошибок у пациентов с умеренной степенью КН при БА на синий цвет (77,34 %) и у пациентов с тяжелыми КН на красно-зеленый цвет (132,26 %) по сравнению с группой контроля (58,9 и 158,49 % соответственно). При этом ошибки цветового восприятия обратно коррелировали с уровнем оценки психического статуса по шкале MMSE (Mini Mental State Examination — краткая шкала оценки психического статуса) [11].

Проблема восприятия цвета, пространственной глубины и определение пространственных отношений между объектами у пациентов связана с повреждением структур, отвечающих за передачу цветовых стимулов. Парвосистема отвечает за обработку информации о форме и цвете, а магносистема играет важную роль в обработке информации о пространстве и движении. Помимо потери магно- (черно-желтый) и парвоцеллюлярных (красно-зеленый) клеток, страдает и кониоцеллюлярный путь, отвечающий за сине-желтый процессинг [13]. Кроме того, было описано, что у пациентов с БА наблюдается значительное

уменьшение площади зоны V4 экстрастриарной коры, в которую направляется парвоцеллюлярный путь, являющийся ключевым в обработке цветового сигнала [14].

Другой причиной нарушения восприятия цвета и пространства, возможно, является дегенерация фоторецепторного слоя, описанная у пациентов с БА, другими НДЗ и деменцией, которая сопровождается снижением уровня экспрессии мелатонина, являющегося нейромодулятором, опосредующим темновую адаптацию и моторику сетчатки. Дофамин через рецепторы D2 снижает синтез мелатонина фоторецепторами, который подавляет ответ клеток горизонтального слоя сетчатки на активацию D1-рецепторов и потенцирует их активацию в ответ на глутамат, а также вызывает деполяризацию мембран горизонтальных клеток. Деструкция эллипсоидной зоны вследствие накопления и повреждающего действия Аβ зависит от степени КН и является одной из ведущих их причин [15].

Для оценки наличия и степени нарушения зрительного восприятия при НДЗ широко используется цифровой тест восприятия, имеющий высокую прогностическую значимость (71,4 %), основанного на обработке цифровых фотографий в сравнении с нормативной базой L. Ramí и соавт. [16]. Цифровой тест восприятия показал сильную корреляционную связь между нарушением цветового зрения и КСЧ уже при легких стадиях БА, что может быть объяснено нарушением обработки зрительной информации в теменной и лобной областях опосредованно через магноцеллюлярный путь, поражение которого начинается с ранних стадий БА.

Пациенты с БП показали худшие показатели приобретенной потери цветового зрения по сравнению с контрольной группой, их значения достигали уровней, аналогичных проаномалиям. В исследовании I. Bodis-Wollner, S. Diamond [17] показано, что пациенты с БП теряют фовеолярную КСЧ. ГКС способны адаптироваться и объединяют визуальные стимулы через массив параллельных биполярных клеток с меньшими рецептивными полями. Парвоцеллюлярные и магноцеллюлярные ГКС формируют два разных пути для идентификации цвета и контрастности на разных частотах. Кроме того, в сетчатке млекопитающих цветовое зрение и контрастная чувствительность модулируются через дофаминергические рецепторы D1 и D2, расположенные в различных слоях сетчатки; отсутствие их активации приводит к дисперсии сигнала и изменению цветового зрения и контрастной чувствительности [17].

Таким образом, истончение слоя ГКС связано с дефицитом цвета, потерей КСЧ и ухудшением ОЗ при разных уровнях контрастности у пациентов с БП. Толщина слоя ГКС может быть надежным индикатором структурных изменений сетчатки у пациентов с БП. Нарушение цветовосприятия и снижение КСЧ могут быть важными критериями ранней диагностики БП.

Определение биомаркеров является одним из главных приоритетов своевременной и точной диагностики деменции, поскольку позволяет расширить возможности выявления заболевания на ранних доклинических стадиях, дифференцировать его причины, уточнить подтипы и оценить риск прогрессирования.

Гибель нейронов, приводящая к церебральной атрофии, когнитивным и функциональным нарушениям, диагностируемая при магнитно-резонансной томографии, является проявлением развернутой стадии заболевания. Возможность диагностики начальных нейродегенеративных изменений до дебюта КН, а также прогнозирования скорости их развития привлекает внимание современных исследователей и имеет высокую социальную значимость. Существующие методы диагностики, включая анализ крови и спинномозговой жидкости, нейровизуализацию и генетическое тестирование, инвазивны и не всегда доступны.

Сетчатка — высокодифференцированная нервная ткань, имеющая общий источник развития со зрительным нервом из эмбрионального промежуточного мозга, содержащая глиальные клетки, взаимосвязанные нейроны, напоминает клеточную архитектуру коры головного мозга и представляет сенсорное

расширение мозга. Аналогичная клеточная специфичность эмбрионально родственных тканей, множество общих структурных и функциональных особенностей, включая присутствие нейронов, глиальных клеток и гематоэнцефалического барьера, определяют схожие патофизиологические особенности развития нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, при БА процесс транспортировки Аβ, синтезированного в ГКС в небольших транспортных пузырьках, облегчен прямой связью сетчатки и зрительного нерва. P. Synder и соавт. [18] при аутофлуоресценции сетчатки 63 пациентов с высоким риском развития БА, установленным на основании первых клинических симптомов и данных семейного анамнеза, показал наличие теневого включения по типу телец Леви, коррелирующих с уровнем Аβ в тканях сетчатки, выявленным при ПЭТ-сканировании. Площадь их поверхности коррелировала с толщиной внутреннего плексиформного слоя (ВПС), обладающего высокой холинергической активностью [18].

Последние достижения в области визуализации сетчатки позволяют исследовать ее структуры на клеточном уровне, следовательно, сетчатка может представлять собой легкодоступное «окно» для оценки церебрального нейронального и микрососудистого повреждения и обеспечить простое решение для выявления надежных биомаркеров нейродегенерации на основе мультимодальной визуализации.

T. Moreno Ramos и соавт. [19] показали снижение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) при различных типах деменции, включая ассоциированную с БА, с БП и деменцию с тельцами Леви, при отсутствии между ними статистически значимых различий. Значительное истончение СНВС в верхнем, нижнем и нижневисочном отделах выявлено при БА и БП [20].

Метаанализ 11 исследований 380 пациентов с БА, 68 из которых имели мягкие когнитивные нарушения (МКН), и 293 здоровых людей из контрольной группы показал достоверное уменьшение толщины СНВС, измеренной при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ) во всех квадрантах. Эти изменения сопровождались снижением толщины хориоидеи, ГКС, ВПС и наружного ядерного слоя (НЯС), что коррелировало с длительностью и тяжестью заболевания, подтверждая вероятность дегенеративного повреждения аксонов по мере прогрессирования патологического процесса. Исследование показало значительное уменьшение толщины сетчатки в каждом квадранте, демонстрируя, что дегенеративный процесс затрагивает всю сетчатку [21]. V. Polo и соавт. [7] документально подтвердили поражение макулярной области, за которой следует значительное уменьшение перипапиллярной толщины СНВС, при этом верхний и внутренний квадранты определены как самые чувствительные области. В этом исследовании проведен анализ структуры макулярной области и оценена связь имеющихся изменений с продолжительностью и тяжестью БА у 150 пациентов и 75 здоровых людей контрольной группы соответствующего возраста. Показано уменьшение толщины СНВС, ГКС, ВПС и НЯС ($p < 0,05$). При длительном течении заболевания отмечено поражение внутренних слоев сетчатки. Толщина слоя ГКС и СНВС была обратно пропорциональна продолжительности и тяжести БА, что указывает на связь уменьшения количества ГК с прогрессирующим повреждением аксонов [7]. Показано также снижение толщины СНВС в височном квадранте, ГКС преимущественно в верхнем, нижненаружном, височном и центральном секторах. Все изменения коррелировали с максимально скорректированной ОЗ и показателями КСЧ [11].

Различные результаты получены в отношении изменений центральной толщины сетчатки (ЦТС). B. Spund и соавт. [22] исследовали 30 глаз пациентов с БП и определили с помощью SD-ОСТ снижение ЦТС и расширение макулярного профиля при отсутствии различий в толщине слоя фоторецепторов. E. Garcia-Martin и соавт. [23] при сегментации слоев сетчатки 129 глаз пациентов с БП с помощью SD-ОСТ выявили уменьшение толщины НЯС по сравнению со здоровым контролем. Возможной причиной снижения ЦТС при БП является

дефицит дофамина, содержание которого в сетчатке при посмертном исследовании было низким. Источником дофамина, который действует на основные типы клеток в наружных и внутренних слоях сетчатки, являются дофаминергические амакриновые клетки, расположенные во внутреннем ядерном слое (ВЯС) и ВПС [24].

Согласно исследованию M. Firsov, L. Astakhova [25], фоторецепторы получают дофамин через рецепторы D2, расположенные во внешних сегментах. Дофамин снижает выработку мелатонина, влияя на циркадный ритм сетчатки, и может регулировать каскад фототрансдукции и другие клеточные функции фоторецепторов [26].

N. Roth и соавт. [27] предположили, что уменьшение толщины внешних слоев сетчатки может быть связано с транссинаптической дегенерацией нейронов НЯС в результате нарушения синаптического взаимодействия. Но и в исследовании M. Firsov, L. Astakhova [25], и в работе P. Witkovsky [26] показано, что дофаминергические амакриновые клетки не образуют синаптических связей с фоторецепторами. Дофамин высвобождается из свободных окончаний во внеклеточное пространство, диффундируя поперек, чтобы достичь внешнего слоя сетчатки [25, 26]. Вопрос связи дегенерации фоторецепторов и дефицита дофамина остается неясным, учитывая тот факт, что у мышей с нокаутом D2-D4 не выявлено признаков апоптоза и нарушения морфологии нейросенсорной сетчатки и, согласно данным I. Nig и соавт. [28], D. Devos и соавт. [29], различий в электроретинограмме пациентов с БП и группы контроля нет.

При БА гистологические исследования сетчатки выявили отложение депозитов Аβ, нейротоксичных для ГКС, в основном локализованное во внутренних слоях и в диске зрительного нерва, что подтверждено усилением апоптоза, показанном на животных моделях БА. Это вызывает стойкие дефекты синаптической передачи, ремоделирование дендритных холинергических амакриновых клеток и недостаточность уровня ацетилхолина [30].

В настоящее время предполагается, что истончение СНВС при БА происходит вследствие ретроградной дегенерации аксонов ГКС. Однако не исключена роль гипоксии в результате сужения кровеносных сосудов, снижения скорости кровотока и идентификации микроваскулярных отложений Аβ, их диффузного накопления в сосудистой сети сетчатки и локального в хориоидальных сосудах, что показано на модели стареющих мышей. Кроме того, доказательными представляются результаты исследования E. Salobrar-Garcia и соавт. [8], выявивших при анализе толщины сетчатки макулярной области у пациентов с легкой степенью БА значительное уменьшение ЦТС как в фовеолярной области ($p < 0,01$), так и в секторах внутреннего, верхнего ($p < 0,05$), нижнего и височного макулярного кольца ($p < 0,01$ в обоих случаях) по сравнению с контрольной группой. По мере прогрессирования заболевания у пациентов со средней степенью КН БА наблюдалось значительное увеличение ЦТС в области внутреннего макулярного кольца в верхнем, носовом и нижнем секторах ($p < 0,05$). Максимальное увеличение (на 7,1 %) зарегистрировано в фовеолярной области. Утолщение может быть следствием воспаления с активацией микроглии в ответ на отложение Аβ и гиперфосфорилированного тау-белка, обладающих цитотоксическим действием на нейроны сетчатки. Проведенный углубленный раздельный анализ различных слоев сетчатки показал истончение комплекса СНВС + ГКС у пациентов с БА, в то время как наружные слои сетчатки не подвергались изменению. Кроме того, описано значительное уменьшение толщины комплекса ГКС и ВЯС и установлена положительная корреляция со значением MMSE. Этот комплекс может иметь более высокую прогностическую ценность, чем значение толщины перипапиллярного СНВС, которое, помимо прочего, зависит от скорости макулярного кровотока [8].

Аналогичная дегенерация внутренних слоев сетчатки, сопровождающаяся достоверным снижением толщи-

ны СНВС, ГКС и ВПС при легкой форме БА, описана у 2124 пациентов Роттердамского исследования, которое выявило корреляцию с уменьшением объема белого и серого вещества головного мозга и гиппокампа. Помимо истончения этих слоев сетчатки, констатировано увеличение толщины ВЯС и НЯС, что может быть связано с воспалительным процессом и клеточными изменениями во внешних слоях и динамическим изменением во время прогрессирования БА [31]. У пациентов с доклинической стадией БА, диагностированной при ПЭТ, обнаружено уменьшение толщины ВПС, ВЯС и НЯС, локализованное именно в нижнем квадранте, что может быть объяснено высвобождением ацетилхолина различными типами амакриновых и, возможно, биполярных клеток, являющихся холинергическими синапсами, сосредоточенными в этом секторе [32].

Одним из самых ранних изменений в головном мозге пациентов с БА являются нейрохимические изменения в холинергической системе, и, следовательно, синаптическая патология будет первым нейротоксическим последствием прогрессирующей нейродегенерации. С другой стороны, апоптоз ГКС может вызывать антероградную дегенерацию, сопровождающуюся истончением СНВС и возможным уменьшением объемов белого и серого вещества в областях мозга, соответствующих зрительному тракту [33].

Таким образом, первые отклонения у пациентов с легкой формой БА проявляются в психофизических тестах и изменениях макулярной области, в частности ЦТС, что является следствием дегенерации ее внутренних слоев. При прогрессировании болезни психофизические тесты остаются стабильными, но появляется значительное уменьшение СНВС перипапиллярной сетчатки и утолщение ЦТС. Изменения, которые появляются при умеренной стадии БА, определяют прогрессирование заболевания, значительно коррелируя со снижением когнитивных функций.

Церебральная и ретинальная микроциркуляция представляют собой аналогичные системы с высокой экстракцией кислорода, зависящие от локальной нейрональной активности. Существующие механизмы ауторегуляции обеспечивают относительно постоянный кровоток, несмотря на колебания перфузионного давления [34].

При амилоидной ангиопатии отложения Аβ в стенках артерий и артериол приводят к сужению просвета и в конечном итоге — к их окклюзии. Сосудистые изменения сетчатки при БА включают сужение артерий и вен, снижение кровотока сетчатки, сложности паттерна ветвления и оптимальной геометрии ветвления, меньшую извилистость венул. C. Cheung и соавт. [35], S. Frost и соавт. [36] предполагают, что сужение артериол и венул сетчатки связано с повышенным отложением коллагена в венах головного мозга и может предшествовать нейродегенеративным изменениям в головном мозге при БА. Показано изменение просвета сосудов сетчатки и угла их ветвления на ранних стадиях БА в момент бессимптомного отложения бляшек и повышенного отложения коллагена в сосудах головного мозга. Анализ 11 исследований, сравнивающих глазные и гемодинамические параметры у пациентов с БА, показал, что изменения в кровеносных сосудах, ветвлении венул и соотношения диаметров артерий и вен сетчатки коррелируют с наличием депозитов амилоида в головном мозге [35, 36]. В исследовании C. Cheung и соавт. [35] при изучении фотографий сетчатки и измерении параметров микрососудов сетчатки 136 пациентов с деменцией при БА и 290 контрольных лиц соответствующего возраста показана связь уменьшения калибра сосудов сетчатки, фрактальности артериол и вен, повышенной извитости артериол и венул с БА, при этом просвет сосудов коррелировал с уровнем Аβ в спинномозговой жидкости и степенью нарушения когнитивных функций.

Данные относительно перфузии зрительного нерва противоречивы. L. Lahme и соавт. [37] сообщили о снижении плотности перипапиллярных сосудов у пациентов с клинической формой БА. M. Vambo и соавт. [38] ранним биомаркером

БА считают снижение перфузии диска зрительного нерва и изменение его окраски за счет снижения содержания гемоглобина и насыщения его кислородом в проекции нейроретинального пояса при прогрессивной потере аксонов уже на ранних стадиях заболевания. Напротив, P. Zabel и соавт. [39] не обнаружили значительных различий в перипапиллярной васкуляризации между пациентами с БА и контрольной группой. Y. Zhang и соавт. [40] сообщили о нормальной перипапиллярной васкуляризации у пациентов с ранней БА и амнестическим типом МКН.

Использование ОКТ в режиме ангиографии выявило снижение плотности перфузии капилляров как поверхностного (ПКС), так и глубокого (ГЛКС) капиллярного сплетения по сравнению с контролем, особенно в верхнем носовом квадранте [41].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях БП показана связь снижения плотности перфузии ПКС с накоплением α -синуклеина в стенке артерий [42]. У пациентов с БП толщина ГКС и ВПС положительно коррелировала с плотностью перфузии ПКС диска зрительного нерва, подтверждая гипотезу о том, что повреждение микрососудов может вносить вклад в нейродегенеративный процесс. Уменьшение сложности капиллярного строения как ПКС, так и ГЛКС позволяет диагностировать их поражение на ранних стадиях реализации патофизиологического каскада БП. Показана их отрицательная связь с толщиной ГКС и ВПС, с длительностью заболевания, что свидетельствует о тесной связи микроциркуляторных нарушений и изменений структуры сетчатки [43].

У пациентов с НДЗ отмечено значимое расширение аваскулярной фовеолярной зоны по сравнению со здоровыми людьми, что подтверждено L. Lahme и соавт. [37] при обследовании пациентов с доклиническими стадиями БА, диагностированными с помощью ПЭТ и/или путем исследований спинномозговой жидкости.

Таким образом, возрастающая потребность в выявлении специфичных и чувствительных биомаркеров НДЗ на доклинической стадии, дифференциации причин и уточнении подтипа заболевания, в оценке риска его прогрессирования определяет актуальность изучения и идентификации функциональных и структурных изменений нейронов и аксонов сетчатки. Неинвазивные, информативные, основанные на мультимодальной визуализации офтальмологические методы обследования представляются ценными для диагностики и мониторинга НДЗ.

Lumepamypa/References

1. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366 (9503): 2112–7. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
2. Prusiner S.B. Shattuck lecture – neurodegenerative disease and prions. *N. Engl. J. Med*. 2001; 344 (20): 1516–26. doi: 10.1056/NEJM200105173442006
3. Lees A.J. Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. *Mov. Disord*. 2007; 22 Suppl 17: S327–334. doi: 10.1002/mds.21684
4. Bodis-Wollner I., Kozłowski P.B., Glazman S., Miri S. Alpha-synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Ann. Neurol*. 2014; 75 (6): 964–66. doi: 10.1002/ana.24182
5. Jack C.R. Jr., Albert M.S., Knopman D.S., et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7 (3): 257–62. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.004
6. Avila J., Pallas N., Bolos M., Sayas C.L., Hernandez F. Intracellular and extracellular microtubule associated protein tau as a therapeutic target in Alzheimer disease and other tauopathies. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016; 20 (6): 653–61. doi: 10.1517/14728222.2016.1131269
7. Polo V., Garcia-Martin E., Bambo M.P., et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond)*. 2014; 28 (6): 680–90. doi: 10.1038/eye.2014.51
8. Salobrar-Garcia E., de Hoz R., Ramirez A.I., et al. Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PloS one*. 2019; 14 (8): e0220535. doi: 10.1371/journal.pone.0220535
9. Leuba G., Saini K., Zimmermann V., Giannakopoulos P., Bouras C. Mild amyloid pathology in the primary visual system of nonagenarians and centenarians. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Karger Publishers*. 2001; 12 (2): 146–52. doi: 10.1159/000051249
10. Webster M.A. Evolving concepts of sensory adaptation. *Fl000 Biol. Rep*. 2012; 4: 21. doi: 10.3410/B4-21
11. Polo V., Sauter M., Obis J., et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Curr. Eye Res*. 2018; 43 (1): 109–15. doi: 10.1080/02713683.2017.1370116
12. Risacher S.L., Wudunn D., Pepin S.M., et al. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol. Aging*. 2013; 34 (4): 1133–44. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007
13. Salamone G., Di Lorenzo C., Mosti S., et al. Color discrimination performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Karger Publishers*. 2009; 27 (6): 501–7. doi: 10.1159/000218366
14. Savaskan E., Wirz-Justice A., Olivieri G., et al. Distribution of melatonin MT1 receptor immunoreactivity in human retina. *J. Histochem. Cytochem*. 2002; 50 (4): 519–26. doi: 10.1177/002215540205000408
15. Hart N.J., Koronyo Y., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. Ocular indicators of Alzheimer's: exploring disease in the retina. *Acta Neuropathol. Springer Berlin Heidelberg*. 2016; 132 (6): 767–87. doi: 10.1007/s00401-016-1613-6
16. Rami L., Serradell M., Bosch B., Villar A., Molinuevo J.L. Perception digital test (PDT) for the assessment of incipient visual disorder in initial Alzheimer's disease. *Neurologia*. 2007; 22 (6): 342–7.
17. Bodis-Wollner I., Diamond S. The measurement of spatial contrast sensitivity in cases of blurred vision associated with cerebral lesions. *Brain*. 1976; 99 (4): 695–710. doi: 10.1093/brain/99.4.695
18. Synder P., Johnson P., Lim Y., et al. Non-vascular retinal imaging markers of Preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016; 4: 169–17. doi: 10.1038/s41598-020-73486-2
19. Moreno-Ramos T., Benito-León J., Villarejo A., Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2013; 34 (3): 659–64. doi: 10.3233/JAD-121975
20. Csincsik L., Shakespeare T., Quinn N., et al. Retinal imaging in early and late Alzheimer's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2016; 57: 337. doi: 10.13140/RG.2.2.35038.54080
21. Li S., Hong S., Sheppardson N., et al. Soluble oligomers of amyloid beta protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*. 2009; 62 (6): 788–801. doi: 10.1016/j.neuron.2009.05.012
22. Spund B., Ding Y., Liu T., et al. Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *J. Neural Transm*. 2013; 120 (5): 745–53. doi: 10.1007/s00702-012-0909-5
23. Garcia-Martin E.S., Rojas B., Ramirez A.I., et al. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease. *Ophthalmology*. 2014; 121 (5): 1149–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.023
24. Harnois C., Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990; 31 (11): 2473–5.
25. Firsov M., Astakhova L. The role of dopamine in controlling retinal photoreceptor function in vertebrates. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2016; 46 (2): 138–45. <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0210-9>
26. Witkovsky P. Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*. 2004; 108 (1): 17–40. doi: 10.1023/b:doop.0000019487.88486.0a
27. Roth N.M., Saidha S., Zimmermann H., et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2014; 29 (9): 1163–70. doi: 10.1002/mds.25896
28. Nir I., Harrison J.M., Haque R., et al. Dysfunctional light-evoked regulation of cAMP in photoreceptors and abnormal retinal adaptation in mice lacking dopamine D4 receptors. *J. Neurosci*. 2002; 22 (6): 2063–73. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-06-02063.2002
29. Devos D., Tir M., Maurage C.A., et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005; 65 (7): 1107–10. doi: 10.1212/01.wnl.0000178896.44905.33
30. Gupta V., Gupta V.B., Chitranshi N., et al. One protein, multiple pathologies: multifaceted involvement of amyloid beta in neurodegenerative disorders of the brain and retina. *Cell Mol. Life Sci*. 2016; 73 (22): 4279–97. doi: 10.1007/s00018-016-2295-x
31. Mutlu U., Bonnemaier P.W.M., Ikram M.A., et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol. Aging*. 2017; 60: 183–91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003
32. Mahajan D., Votruba M. Can the retina be used to diagnose and plot the progression of Alzheimer's disease? *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (8): 768–77. doi: 10.1111/aos.13472
33. Lad E.M., Mukherjee D., Stinnett S.S., et al. Evaluation of inner retinal layers as biomarkers in mild cognitive impairment to moderate Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2018; 13 (2): e0192646. doi: 10.1371/journal.pone.0192646
34. Armstead W.M. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol. Clin*. 2016; 34 (3): 465–77. doi: 10.1016/j.anclin.2016.04.002
35. Cheung C.Y.L., Ong Y.T., Ikram M.K., et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2014; 10 (2): 135–42. doi: 10.1016/j.jalz.2013.06.009

36. Frost S., Kanagasigam Y., Sohrabi H., et al. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease. *Transl. Psychiatry*. 2013; 3 (2): e233. doi: 10.1038/tp.2012.150
37. Lahme L., Esser E.L., Mihailovic N., et al. Evaluation of ocular perfusion in Alzheimer's disease using Optical Coherence Tomography Angiography. *J. Alzheimer's Dis.* 2018; 66 (4): 1745–52. doi: 10.3233/JAD-180738
38. Bambo M.P., Garcia-Martin E., Otin S., et al. Visual function and retinal nerve fibre layer degeneration in patients with Alzheimer disease: correlations with severity of dementia. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (6): e507–e508. doi: 10.1111/aos.12635
39. Zabel P., Kaluzny J.J., Wilkosc-Debczynska M., et al. Comparison of retinal microvasculature in patients with Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma by optical coherence tomography angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (10): 3447–55. doi: 10.1167/iov.19-27028
40. Zhang Y.S., Zhou N., Knoll B.M., et al. Parafoveal vessel loss and correlation between peripapillary vessel density and cognitive performance in amnesic mild cognitive impairment and early Alzheimer's Disease on optical coherence tomography angiography. *PLoS ONE*. 2019; 14 (4): e0214685. doi: 10.1371/journal.pone.0214685
41. Jiang H., Wei Y., Shi Y., et al. Altered macular microvasculature in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J. Neuro Ophthalmol.* 2018; 38 (3): 292–8. doi: 10.1097/WNO.0000000000000580
42. O'Bryhim B.E., Apte R.S., Kung N., Coble D., Van Stavern G.P. Association of preclinical Alzheimer disease with Optical Coherence Tomographic Angiography findings. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (11): 1242–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3556
43. Shi C., Chen Y., Kwapong W.R., et al. Characterization by fractal dimension analysis of the retinal capillary network in Parkinson disease. *Retina*. 2019; 40 (8): 1483–91. doi: 10.1097/IAE.0000000000002641

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова, Ю.А. Гамза, М.Ю. Зубкова — концепция и дизайн исследования, написание статьи; А.С. Дербенева, О.Б. Доронина, К.С. Доронина, Н.В. Булатова, А.С. Бельгибаева — сбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contribution: A.Zh. Fursova, Yu.A. Gamza, M.Yu. Zubkova — concept and research design, article writing, A.S. Derbeneva, O.B. Doronina, K.S. Doronina, N.V. Bulatova, A.S. Belgibaeva — literature analysis, and article editing.

Поступила: 26.11.2020

Переработана: 13.12.2020

Принята к печати: 14.12.2020

Originally received: 26.11.2020

Final revision: 13.12.2020

Accepted: 14.12.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, заведующая кафедрой офтальмологии, заведующая офтальмологическим отделением^{1,2}

Юлия Александровна Гамза — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}

Маргарита Юрьевна Зубкова — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}

Анна Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог, ассистент кафедры офтальмологии^{1,2}

Ольга Борисовна Доронина — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии¹

Ксения Сергеевна Доронина — преподаватель-исследователь кафедры неврологии¹

Наталья Викторовна Булатова — лаборант кафедры неврологии¹

Анна Сергеевна Бельгибаева — лаборант кафедры неврологии¹

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, 630087, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology dept^{1,2}

Yulia A. Gamza — M.D., assistant professor of ophthalmology dept^{1,2}

Margarita Yu. Zubkova — M.D., assistant professor of ophthalmology dept^{1,2}

Anna S. Derbeneva — M.D., assistant professor of ophthalmology dept^{1,2}

Olga B. Doronina — Cand. of Med. Sci., associate professor of neurology dept¹

Ksenia S. Doronina — researcher of neurology dept¹

Natalia V. Bulatova — laboratory assistant of neurology dept¹

Anna S. Belgibaeva — laboratory assistant of neurology dept¹

For contacts: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru