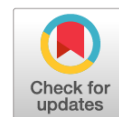


УДК 616.8-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar492301>

Научная статья



Оптическая когерентная томография с ангиографией в диагностике болезни Альцгеймера

Е.С. Струментова¹, В.Ю. Лобзин¹⁻³, Д.С. Мальцев², М.А. Бурнашева², М.М. Мосина¹,
А.А. Хасанова¹, А.Н. Доронина¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Болезнь Альцгеймера становится все более распространенной, и количество пациентов с деменцией неуклонно растет. Существующие методы диагностики (нейропсихологическое тестирование, исследование цереброспинальной жидкости, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография) либо субъективны, либо малодоступны, либо являются инвазивными и дорогостоящими, в связи с чем необходим поиск новых методов диагностики болезни Альцгеймера. Сетчатка и головной мозг человека имеют общее эмбриональное происхождение. Применение оптической когерентной томографии с ангиографией может помочь в диагностике заболевания, особенно на ранней стадии.

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа сосудистой плотности перипапиллярной области сетчатки человека с выраженностью когнитивных нарушений и атрофических изменений по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов: 20 с болезнью Альцгеймера и 10 в контрольной группе. У всех пациентов произведен сбор жалоб и анамнеза, общий неврологический и офтальмологический осмотры для оценки критериев включения и невключения. В дальнейшем выполнено нейропсихологическое тестирование, магнитно-резонансная томография головного мозга с оценкой по стандартизованным нейровизуализационным шкалам и оптическая когерентная томография с ангиографией по стандартному протоколу. Обработка полученных результатов произведена с применением программного пакета Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты. При оценке состояния микрососудистого русла сетчатки глаза у пациентов с болезнью Альцгеймера было выявлено на достоверном уровне снижение относительной сосудистой плотности в верхней половине радиального перипапиллярного сплетения сетчатки за счет снижения плотности мелких сосудов ($p = 0,02$). Выявлена прямая взаимосвязь между выраженностью снижения суммарного балла по шкале FCSRT и изменения сосудистой плотности в носовом секторе сетчатки ($r = 0,52$). Получена достоверная обратная зависимость между сосудистой плотностью в височном секторе и итоговым баллом по шкале GCA для пациентов с болезнью Альцгеймера ($r = 0,57$). При оценке по шкале Fazekas выявлена обратная корреляция между ее результатом и сосудистой плотностью в верхней половине сетчатки и ее верхнем секторе ($r = 0,53$).

Заключение. Оптическая когерентная томография с ангиографией — высокоинформативный и перспективный метод в ранней, в том числе донозологической, диагностике болезни Альцгеймера, являющийся в значительной степени более доступным и точным, чем другие методики исследования.

Ключевые слова: бета-амилоидный белок; болезнь Альцгеймера; глаз; диагностика; когнитивные нарушения; оптическая когерентная томография с ангиографией; сетчатка.

Как цитировать:

Струментова Е.С., Лобзин В.Ю., Мальцев Д.С., Бурнашева М.А., Мосина М.М., Хасанова А.А., Доронина А.Н. Оптическая когерентная томография с ангиографией в диагностике болезни Альцгеймера // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 403–411. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar492301>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar492301>

Research Article

Optical coherence tomography with angiography in the diagnosis of Alzheimer's disease

Elena S. Strumentova¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1–3}, Dmitriy S. Mal'tsev², Maria A. Burnasheva²,
Maria M. Mosina¹, Anna A. Khasanova¹, Al'mira N. Doronina¹

¹ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³ Children's Research and Clinical Centre for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Alzheimer's disease is becoming increasingly common and the number of patients with dementia is steadily increasing. Existing diagnostic methods (neuropsychological testing, cerebrospinal fluid examination, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography) are either subjective, inaccessible or invasive and expensive, therefore the search for new methods of Alzheimer's disease diagnosis is necessary. The retina and the human brain share a common embryonic origin. The use of optical coherence tomography with angiography can help in the diagnosis of the disease, especially at an early stage.

AIM: To perform a comparative analysis of the vascular density of the peripapillary region of the human retina with the severity of cognitive impairment and atrophic changes according to MRI in patients with Alzheimer's disease.

MATERIALS AND METHODS: Thirty patients participated in the study: 20 with Alzheimer's disease and 10 in the control group. All patients underwent collection of complaints and history, general neurological and ophthalmological examination to evaluate inclusion and noninclusion criteria. Subsequently, neuropsychological testing, magnetic resonance imaging of the brain with assessment according to standardized neuroimaging scales, and optical coherence tomography with angiography according to a standard protocol were performed. The results were processed using the Statistica 10 software package (StatSoft, USA).

RESULTS: Assessment of retinal microvascular bed condition in Alzheimer's disease patients revealed a significant level of relative vascular density reduction in the upper half of radial peripapillary plexus of the retina due to reduction of small vessel density ($p = 0.02$). There was a direct correlation between the severity of the decrease in the FCSRT total score and changes in vascular density in the nasal sector of the retina ($r = 0.52$). There was a significant inverse relationship between vascular density in the temporal sector and the final GCA score for patients with Alzheimer's disease ($r = 0.57$). The Fazekas scale score revealed an inverse correlation between its score and the vascular density in the upper retinal half and its upper sector ($r = 0.53$).

CONCLUSION: Optical coherence tomography with angiography is a highly informative and promising method for early, including pre-diagnosis of Alzheimer's disease, which is considerably more accessible and accurate than other techniques.

Keywords: Alzheimer's disease; beta-amyloid; cognitive impairment; diagnostics; eye; optical coherence tomography with angiography; retina.

To cite this article:

Strumentova ES, Lobzin VYu, Mal'tsev DS, Burnasheva MA, Mosina MM, Khasanova AA, Doronina AN. Optical coherence tomography with angiography in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):403–411. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar492301>

Received: 14.06.2023

Accepted: 23.09.2023

Published: 14.11.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Число пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и другими формами деменции неуклонно растет, что создает трудности для ухаживающих лиц и членов их семей. Это ведет к повышению финансовых затрат на уход и организацию психологической помощи родственникам, а также приводит к повышению нагрузки на систему здравоохранения и социально-экономическое развитие в целом [1]. Считается, что патологический процесс в центральной нервной системе (ЦНС), приводящий к деменции, начинается за несколько десятков лет до появления когнитивных нарушений [2]. В частности, при БА происходит образование внеклеточных бляшек бета-амиоида (Аβ) и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков гиперфосфорилированного тау-белка примерно за 20 лет до проявления первой симптоматики. Также при БА развиваются изменения в сосудистой системе головного мозга, такие как церебральная амилоидная ангиопатия и атеросклероз, снижение плотности и изменение морфологии капилляров [3, 4]. Было показано, что отложение Аβ почти достигает своего пика к моменту проявления когнитивных нарушений, тогда как ускорение накопления клубков тау может характеризовать переходный период от доклинической стадии к первым клиническим проявлениям. Однако до умеренной и тяжелой стадий влияние отложения Аβ и тау-белка на синаптическую дисфункцию и выживаемость нейронов не достигает своего максимума [5]. Таким образом, своевременная диагностика имеет огромное значение для разработки и применения ранних методов лечения БА, оказывающих влияние на сохранение когнитивных способностей или замедление их снижения [6]. Самым распространенным и общедоступным методом диагностики БА на сегодня остается нейропсихологическое тестирование, при выполнении которого у пациентов с альцгеймеровской деменцией в классическом варианте устанавливается прогрессирующее ухудшение памяти амнестического типа. Тем не менее тестирование требует больших затрат времени, имеет черты некоторого субъективизма, не позволяет с полной точностью поставить диагноз и скорее является дополнением к клиническому интервьюированию пациента и его родственника. Также для установления диагноза необходимо выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), по результатам которой выявляется атрофия: как общая кортикальная, так и селективная (медиобазальных отделов височной доли с развитием атрофии гиппокампов). В 2018 г. группой экспертов американского Национального института старения и Альцгеймеровской ассоциацией (NIA-AA) были выпущены обновленные рекомендации по диагностическому тестированию, формирующие биологическое определение БА на основе биомаркеров в рамках системы классификации ATN, установленной Jack C.R. et al. в 2016 г. [7]. Помимо МРТ головного мозга она включает дополнительные методы диагностики, однако они малодоступны,

являются инвазивными (люмбальная пункция для выявления уровня амилоида в цереброспинальной жидкости) или дорогостоящими (позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с «питтсбургской субстанцией» и фтордезоксиглюкозой (ФДГ)) и практически не используются в практике стационаров. Таким образом, разработка неинвазивных биомаркеров, которые могут быть объективно измерены, просты и общедоступны, поможет повысить эффективность скрининга и диагностики деменции, в частности альцгеймеровского типа.

У сетчатки глаза и головного мозга общее эмбриогенетическое происхождение и, как следствие, схожая картина строения сосудистой сети. Сходство в строении микрососудов и механизмах регуляции позволяет предположить, что в обеих сосудистых системах могут присутствовать общие патологические маркеры дегенерации [4, 8]. Некоторые заболевания ЦНС, такие как церебральная болезнь мелких сосудов и БА, сопровождаются изменениями микроциркуляции сетчатки, схожими с патологическими процессами в головном мозге [9, 10]. Например, расширение венул наблюдается при болезни мелких сосудов, а их узкий калибр и повышенная извилистость вен наблюдаются у пациентов с БА [11, 12]. Изменения количественных показателей, оценивающих состояние микрососудистой сети, такие как снижение скорости венозного кровотока, могут наблюдаться даже на более ранних стадиях заболевания [13]. Это справедливо также для сахарного диабета и гипертонии, при которых в сетчатке выявляются микрососудистые повреждения, включая кровоизлияния, микроаневризмы, зоны потери перфузии, сужение артериол, а в головном мозге — субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества и микрокровоизлияния [14–16].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является неинвазивным методом визуализации сетчатки с микронным разрешением, а наиболее перспективным для поиска маркеров альцгеймеровской дегенерации являются изменения показателей комплекса ганглиозных клеток (КГК, GCC) в который входят: слой нервных волокон (CHBC, RNFL), ганглиозные клетки и внутренний плексиформный слой, содержащие, соответственно, аксоны, клеточные тела и дендриты глюкокортикостероидов (ГКС). Ряд исследователей выявили значительное снижение толщины CHBC при проведении ОКТ у пациентов с БА в сравнении с контрольной группой. Описано истончение слоя как диффузного характера, так и локально в височном, верхнем и нижнем квадрантах [17–19]. Однако сообщения об изменении микроциркуляции в данной области малочисленны, а их результаты имеют спорный характер. Поэтому целью данной работы стала оценка состояния микрососудистого бассейна сетчатки, в частности в перипапиллярной области (ПО). Оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА) — это относительно новый метод визуализации, который определяет движение клеток крови в капиллярах сетчатки без использования красителя [20, 21]. Основное преимущество ОКТА — возможность визуализации

сосудов на разной глубине по аналогии со структурной ОКТ. По сравнению с контрастными ангиографическими методами качество детализации ОКТА не зависит от просачивания красителя, а более глубокие сосуды не теряют контрастности из-за экранирования поверхностными. Исследования с применением ОКТА у пациентов с БА немногочисленны и спорны. В 2021 г. группой авторов был опубликован метаанализ с включением 14 статей, в которых выполнялась ОКТА у пациентов с БА. В исследованиях сообщалось либо об измерениях, основанных на площади (т. е. общая площадь сосудистой сети на единицу площади сетчатки), либо об измерениях, основанных на длине (т. е. общая длина сосудистой сети на единицу площади сетчатки), либо о том и другом. Метаанализ выявил значительное увеличение площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ, FAZ), значительное снижение плотности (СП, Vessel density, VD) поверхностных парафовеальных сосудов и в целом обеднение капиллярной сети при БА, хотя между исследованиями наблюдалась значительная гетерогенность в методиках получения и обработки данных [22]. В рамках исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) продемонстрировано, что некоторые редкие аномалии сетчатки глаза могут предсказать снижение когнитивных способностей и возникновение деменции [23, 24]. В недавнем исследовании было показано, что количественный анализ ОКТ может помочь дифференцировать БА от других видов деменции, а ОКТА — выявить микрососудистые изменения у пациентов с БА, представляющие собой новые потенциальные критерии дифференциальной диагностики [25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В этом проспективном исследовании приняли участие 20 пациентов, имеющих вероятный диагноз БА, и 10 здоровых добровольцев в возрасте от 54 до 80 лет без когнитивных нарушений, достигающих уровня умеренных когнитивных нарушений и более по данным нейропсихологического тестирования.

Критериями исключения были: психические заболевания, нарушения сознания или поведения у пациентов, которые не позволяют провести запланированные исследования в полном объеме; наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) или его последствий в стратегически важной для когнитивных функций зоне; грубые двигательные и/или сенсорные нарушения; наличие клинически значимых других неврологических заболеваний (рассеянный склероз, опухоли головного мозга, нейроинфекции; наличие других нейродегенеративных и дисметаболических нарушений и др.); наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации; наличие любой патологии сетчатки в макуле, глаукома; любая патология, приводящая к нарушению прозрачности оптических сред (включая катаракту сильнее степени 1 по Lens Opacity Classification System scale III); качество сканирования ОКТА Q6 и ниже.

Всем пациентам выполнялось нейропсихологическое тестирование, включающее краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), тест свободного и ассоциированного селективного распознавания (FCSRT), тест рисования часов (ТРЧ), оценку клинической рейтинговой шкалы деменции (CDR). Для подтверждения диагноза, а также для выявления пациентов с наличием критериев исключения всем участникам выполнялась МРТ головного мозга с последующей оценкой по шкалам атрофии: Fazekas, Koedam, глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (шкала Pasquier, GCA), атрофии медиальных отделов височной доли (MTA).

Для оценки состояния микрососудистого русла сетчатки ОКТА была выполнена на томографе RTVue-XR Avanti (Optovue Inc., США), основанного на алгоритме устранения проекционных артефактов 3D PAR и обеспечивающего аналитическое определение плотности капиллярной сети. В исследовании применялись протоколы сканирования «Angio Retina 3 mm» и «Angio Disc 4.5 mm». Для оценки сосудистой плотности использовали протокол Angio Retina 3 mm, центрированный по центру макулы. Аналитические показатели ОКТА были автоматически сгенерированы программным обеспечением томографа в виде тепловой карты сосудистой плотности. Сосудистая плотность считалась сниженной в случае выявления на тепловой карте участков холоднее зеленого цветовой шкалы сосудистой плотности. Скан HD Angio Disc размером 4,5 × 4,5 мм с разрешением 400 × 400 пикселей был получен в ПО и зоне диска зрительного нерва (ДЗН). В режиме EnFace был выделен СНВС и оценивались расположенные в нем радиальное перипапиллярное сосудистое сплетение (RPC, РПСС). ПО условно разделяли для анализа на верхнюю и нижнюю половины и 4 сектора (рис.). Проводилось измерение относительной плотности сосудов (СП %) в зоне ДЗН, в указанной перипапиллярной зоне по секторам, рассчитывалось среднее по ПО и по обеим этим зонам (общая площадь). Анализ при помощи программного обеспечения Angio Analytics продемонстрировал сосудистую плотность всей сети (все сосуды) ПО и области ДЗН, так и отдельно — относительную плотность капилляров без учета крупных сосудов (малые сосуды). Для анализа результатов использовались методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок), корреляционные взаимозависимости оценивались с применением ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследовании приняли участие 30 пациентов (58 глаз). Среди участников двух групп не выявлено достоверных различий по полу и возрасту. У пациентов с БА по результатам нейропсихологического тестирования выявлены более низкие баллы при тестировании в сравнении с контрольной группой (КГ), что было ожидаемо (табл. 1). По данным МРТ головного мозга выявлены признаки

Таблица 1. Сопоставление результатов различных нейропсихологических методик у пациентов с БА и КГ

| Группы | FCSRT | MMSE | ТРЧ | CDR |
|---------------------------------------|---------------|--------------|-------------|-------------|
| Пациенты с БА | 27,95 ± 12,51 | 21,95 ± 5,15 | 4,21 ± 2,64 | 1,20 ± 0,41 |
| Контрольная | 47,50 ± 0,76 | 29,38 ± 1,19 | 10,00 ± 0 | 0 |
| Достоверность различий ($p < 0,05$) | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,001 |

Таблица 2. Сравнение результатов оценки МРТ при помощи нейровизуализационных шкал у исследуемых групп

| Группы | Fazekas | Koedam | MTA | GCA |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Пациенты с БА | 1,33 ± 0,49 | 1,07 ± 0,88 | 2,20 ± 1,15 | 17,53 ± 8,73 |
| Контрольная | 0,67 ± 0,82 | 0,67 ± 0,82 | 0,20 ± 0,45 | 9,33 ± 3,21 |
| Достоверность различий ($p < 0,05$) | 0,079 | 0,381 | 0,001 | 0,250 |

Таблица 3. Оценка сосудистой плотности в проекции ДЗН и ПО

| Область исследования сосудистой плотности | | БА | КГ | Достоверность различий ($p < 0,05$) |
|---|------------------|---------------|--------------|---------------------------------------|
| Малые сосуды | Вся площадь | 48,76 ± 1,58 | 49,91 ± 1,48 | 0,07 |
| | ДЗН | 49,31 ± 6,06 | 52,58 ± 6,73 | 0,20 |
| | ПО | 51,04 ± 2,05 | 52,24 ± 1,66 | 0,24 |
| | Верхняя половина | 50,78 ± 2,05 | 52,76 ± 1,50 | 0,02 |
| | Нижняя половина | 53,67 ± 11,37 | 51,63 ± 2,09 | 0,75 |
| | Височный сектор | 53,05 ± 2,82 | 53,38 ± 1,77 | 0,47 |
| | Верхний сектор | 50,25 ± 3,16 | 53,25 ± 2,31 | 0,03 |
| | Носовой сектор | 47,55 ± 3,33 | 47,63 ± 3,42 | 0,90 |
| | Нижний сектор | 53,95 ± 3,07 | 56,00 ± 4,04 | 0,17 |
| | | | | |
| Все сосуды | Вся площадь | 55,11 ± 1,83 | 56,20 ± 1,10 | 0,15 |
| | ДЗН | 58,94 ± 5,19 | 60,94 ± 5,39 | 0,33 |
| | ПО | 57,08 ± 1,90 | 58,44 ± 1,08 | 0,11 |
| | Верхняя половина | 57,06 ± 1,90 | 58,98 ± 1,08 | 0,01 |
| | Нижняя половина | 57,10 ± 2,09 | 57,88 ± 1,27 | 0,44 |

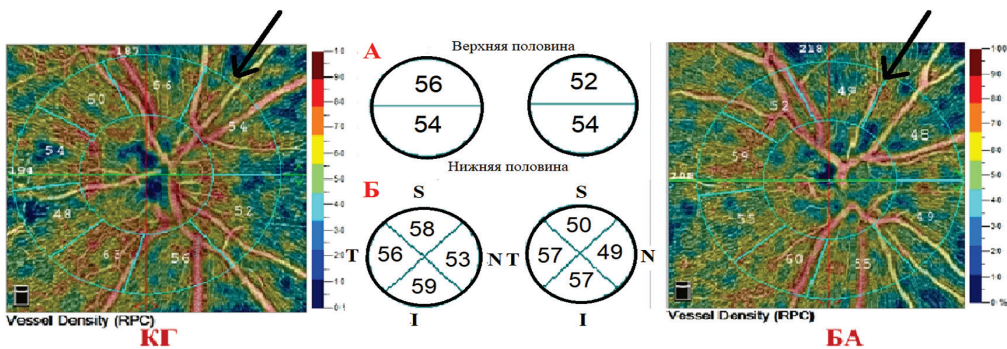


Рисунок. Стрелками на тепловой карте отмечено снижение сосудистой плотности в верхней области радиального перипапиллярного сплетения у пациентов с БА в сравнении с пациентами из КГ. Схематическое разделение сетчатки с автоматическим расчетом сосудистой плотности: А — на верхнюю и нижнюю; Б — на секторы (S — верхний, I — нижний, T — височный, N — носовой). Продемонстрировано снижение сосудистой плотности у пациента с БА в верхней области и верхнем секторе сетчатки в сравнении со здоровым добровольцем

атрофии височной коры (средней, базальной и латеральной) и теменной коры (медиальной и латеральной) у пациентов основной группы. Полученные данные в ходе оценки МРТ по нейровизуализационным шкалам отображены в табл. 2. Результаты выполненной ОКТА у пациентов двух групп, их сравнение и поиск зависимости с данными нейропсихологического тестирования и оценки нейровизуализационных шкал представлены в табл. 3–5.

Таблица 4. Корреляционный анализ между результатами нейропсихологического тестирования и сосудистой плотностью в проекции диска зрительного нерва и ПО для пациентов с БА (значения коэффициента корреляции Спирмена (r); корреляции значимы на уровне $p < 0,5$)

| Область исследования сосудистой плотности | | FCSRT | MMSE | TPЧ | CDR |
|---|------------------|-------|-------|-------|-------|
| Малые сосуды | Вся площадь | 0,30 | -0,20 | -0,07 | -0,11 |
| | ДЗН | 0,29 | 0,27 | -0,18 | -0,04 |
| | ПО | 0,16 | -0,23 | 0,18 | -0,25 |
| | Верхняя половина | 0,09 | -0,45 | 0,15 | -0,08 |
| | Нижняя половина | 0,25 | -0,03 | 0,31 | -0,35 |
| | Височный сектор | -0,05 | -0,28 | 0,05 | -0,27 |
| | Верхний сектор | -0,02 | -0,59 | 0,24 | -0,09 |
| | Носовой сектор | 0,52 | -0,13 | 0,39 | -0,13 |
| | Нижний сектор | -0,06 | -0,08 | 0,09 | -0,14 |
| Все сосуды | Вся площадь | 0,37 | -0,19 | 0,06 | -0,11 |
| | ДЗН | 0,20 | 0,26 | -0,20 | 0,00 |
| | ПО | 0,21 | -0,21 | 0,35 | -0,20 |
| | Верхняя половина | 0,15 | -0,42 | 0,15 | -0,08 |
| | Нижняя половина | 0,14 | -0,22 | 0,37 | -0,18 |

Таблица 5. Корреляционный анализ между данными, полученными при оценке MPT, и сосудистой плотностью в проекции диска зрительного нерва и ПО для пациентов с БА (значения коэффициента корреляции Спирмена (r); корреляции значимы на уровне $p < 0,5$)

| Область исследования сосудистой плотности | | Fazekas | Koedam | MTA | GCA |
|---|------------------|---------|--------|-------|-------|
| Малые сосуды | Вся площадь | -0,13 | -0,04 | -0,32 | -0,07 |
| | ДЗН | -0,03 | 0,04 | -0,05 | 0,34 |
| | ПО | -0,39 | -0,36 | -0,39 | -0,32 |
| | Верхняя половина | -0,20 | -0,31 | -0,31 | -0,35 |
| | Нижняя половина | -0,53 | -0,38 | -0,35 | -0,34 |
| | Височный сектор | -0,18 | 0,03 | -0,43 | -0,57 |
| | Верхний сектор | -0,17 | -0,36 | -0,03 | -0,24 |
| | Носовой сектор | -0,22 | 0,01 | -0,21 | -0,22 |
| | Нижний сектор | -0,48 | -0,47 | -0,39 | -0,16 |
| Все сосуды | Вся площадь | -0,10 | -0,02 | -0,39 | -0,28 |
| | ДЗН | 0,03 | 0,04 | -0,07 | 0,26 |
| | ПО | -0,30 | -0,36 | -0,31 | -0,44 |
| | Верхняя половина | -0,16 | -0,33 | -0,30 | -0,44 |
| | Нижняя половина | -0,31 | -0,34 | -0,28 | -0,43 |

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При выполнении нейропсихологического тестирования установлено, что в исследовании приняли участие 19 пациентов с типичной формой БА и одна пациентка с атипичной формой, а именно логопеническим вариантом первичной прогрессирующей афазии. Участники основной группы — пациенты с сенильным типом БА, большая часть из которых имели легкую деменцию по шкале CDR. С учетом развития атрофии медиобазальных отделов коры

головного мозга с преимущественным вовлечением гиппокампа у пациентов с БА, у всех пациентов этой группы отмечено наличие атрофии медиальных отделов височной доли ($p = 0,001$). При оценке состояния микрососудистого русла сетчатки у пациентов с БА выявлено на достоверном уровне снижение относительной сосудистой плотности в верхней половине радиального перипапиллярного сплетения сетчатки за счет снижения плотности мелких сосудов в сравнении с КГ, хотя сами цифры находились в пределах возрастной нормы. Как было изложено ранее,

у пациентов с БА снижается толщина слоя нервных волокон сетчатки, который и соответствует топографически перепапиллярной области. Наиболее вероятно, дегенерация СНВС при БА вызвана гибелью аксонов ганглиозных клеток в дополнение к ретроградной дегенерации в результате потери корковых нейронов [17]. Вопрос времени возникновения нарушения микроциркуляции в данной области требует дополнительного изучения. Вероятнее всего, гибель ганглиозных клеток и нарушение кровотока в капиллярной сети имеют параллельный характер. Нами произведен корреляционный анализ между степенью изменения сосудистой плотности капилляров в проекции ДЗН и ПО с результатами нейропсихологических тестов у пациентов с БА, по результатам которого выявлена на достоверном уровне обратная связь снижения балла по шкале MMSE и изменением сосудистой плотности в верхнем секторе РПСС сетчатки. Возможно, для интерпретации полученного результата необходим дополнительный анализ ответов на отдельные пункты теста с оценкой «амнестической» его составляющей. Тест свободного и ассоциированного селективного распознавания с непосредственным воспроизведением является наиболее чувствительным в диагностике БА. Нами была выявлена прямая зависимость снижения балла по тесту FCSRT от изменения сосудистой плотности в носовом секторе сетчатки ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Нами также произведен поиск связи между баллами по шкалам нейродегенерации и данными, полученными в ходе ОКТА. Шкала глобальной кортикальной атрофии — это система количественной оценки церебральной атрофии, оценивающая ее в 13 различных областях головного мозга отдельно в каждом полушарии с суммацией итогового балла. Выявлена достоверная обратная зависимость между сосудистой плотностью в височном секторе и итоговым баллом по шкале GCA для пациентов с БА ($r = -0,57$, $p < 0,05$), что дополнительно подчеркивает перспективность использования данных ОКТА. При оценке по шкале Fazekas выявлена обратная корреляция между ее результатом и сосудистой

плотностью в нижней половине сетчатки и ее нижнем секторе ($r = -0,53$, $p < 0,05$). Текущее исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, хотя мы установили диагноз на основе результатов нейропсихологического тестирования и МРТ головного мозга, но при этом мы не исследовали биомаркеры в цереброспинальной жидкости и тем более не проводили ПЭТ, а это могло ограничить уровень точности нашего диагноза. Во-вторых, между двумя группами не было существенной разницы в возрасте, но все же участники КГ были моложе ($p = 0,08$). В-третьих, хотя мы исключили из нашего исследования лиц с глаукомой, мы не можем полностью исключить глаукому с псевдонормальным давлением, как и пациентов со скрытым сахарным диабетом. Кроме того, в настоящее время не существует стандартизированных протоколов для получения изображений ОКТА; отсутствие определенных протоколов может привести к несоответствию в клинической практике. Вероятно, для повышения достоверности результатов необходимо увеличить выборку пациентов, а также провести дополнительный анализ сосудистой плотности в ФАЗ, произвести корреляционный анализ между толщиной СНВС, глюкокортикостероидами и сосудистой плотностью. И все же мы считаем применение ОКТА для диагностики БА перспективным методом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Комплексная дифференциальная диагностика когнитивных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117, № 6–2. С. 33–40. DOI: 10.17116/inevro20171176233-40
2. Holtzman D.M., Morris J.C., Goate A.M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century // Sci. Transl. Med. 2011. Vol. 3, No. 77. P. 77sr1. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002369
3. Arvanitakis Z., Capuano A.W., Leurgans S.E., et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study // Lancet Neurol. 2016. Vol. 15, No. 9. P. 934–943. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1
4. Smith E.E., Greenberg S.M. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function // Stroke. 2009. Vol. 40, No. 7. P. 2601–2606. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.536839
5. Jack C.R. Jr., Knopman D.S., Jagust W.J., et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9, No. 1. P. 119–128. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
6. Емелин А.Ю. Возможности диагностики и лечения когнитивных нарушений на недементных стадиях // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, № 5. P. 78–83. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83
7. McGroarty S., Cameron J.R., Pellegrini E., et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review // Alzheimers Dement. (Amst). 2017. Vol. 6, No. 91–107. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.11.001
8. Brown W.R., Thore C.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration // Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2011. Vol. 37, No. 1. P. 56–74. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x

9. Yoon S.P., Thompson A.C., Polascik B.W., et al. Correlation of OCTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2019. Vol. 50, No. 11. P. 709–718. DOI: 10.3928/23258160-20191031-06
10. Den Haan J., Janssen S.F., Van de Kreeke J.A., et al. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls // *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018. Vol. 10. P. 49–55. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.10.005
11. Ikram M.K., De Jong F.J., Van Dijk E.J., et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study // *Brain*. 2006. Vol. 129, Pt 1. P. 182–188. DOI: 10.1093/brain/awh688
12. Cheung C.Y., Ong Y.T., Ikram M.K., et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. 2014. Vol. 10, No. 2. P. 135–142. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.06.009
13. Feke G.T., Hyman B.T., Stern R.A., Pasquale L.R. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015. Vol. 1, No. 2. P. 144–151. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.004
14. Tam J., Dhamdhere K.P., Tiruveedhula P., et al. Sub-clinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy // *Optom. Vis. Sci*. 2012. Vol. 89, No. 5. P. E692–E703. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182548b07
15. Kutschbach P., Wolf S., Sieveking M., et al. Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1998. Vol. 236, No. 6. P. 410–414. DOI: 10.1007/s004170050098
16. Smith E.E., Biessels G.J. Cerebral microinfarcts: enumerating the innumerable // *Neurology*. 2013. Vol. 80, No. 15. P. 1358–1359. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fec
17. Гулиева Р.Н. Перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки и комплекс ганглиозных клеток у пациентов с болезнью Альцгеймера // *Клиническая офтальмология*. 2020. № 20 (2). С. 63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66
18. 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. DOI: 10.17116/jnevro201711791112-117
19. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study // *J. Neurol*. 2014. Vol. 261. P. 1522–1530. DOI: 10.1007/s00415-014-7374-z
20. Tsokolas G., Tsaousis K.T., Diakonis V.F., et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: a review // *Eye Brain*. 2020. Vol. 12. P. 73–87. DOI: 10.2147/EB.S193026
21. Alber J., Goldfarb D., Thompson L.I., et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward // *Alzheimers Dement*. 2020. Vol. 16, No. 1. P. 229–243. DOI: 10.1002/alz.12006
22. Rifai O.M., McGrory S., Robbins C.B., et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review // *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. e12149. DOI: 10.1002/dad2.12149
23. Deal J.A., Sharrett A.R., Rawlings A.M., et al. Retinal signs and 20-year cognitive decline in the atherosclerosis risk in communities study // *Neurology*. 2018. Vol. 90, No. 13. P. e1158–e1166. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005205
24. Deal J.A., Sharrett A.R., Albert M., et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the atherosclerosis risk in communities study // *Alzheimers Dement*. 2019. Vol. 15, No. 3. P. 477–486. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.002
25. Moussa M., Falfoul Y., Nasri A., et al. Optical coherence tomography and angiography in Alzheimer's disease and other cognitive disorders // *Eur. J. Ophthalmol*. 2023. Vol. 33, No. 4. P. 1706–1717. DOI: 10.1177/11206721221148952

REFERENCES

1. Emelin A.Y., Lobzin V.Y. Complex differential diagnosis of cognitive impairment. *The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(6–2):33–40. DOI: 10.17116/jnevro20171176233-40
2. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med*. 2011;3(77):77sr1. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002369
3. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):934–943. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1
4. Smith EE, Greenberg SM. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke*. 2009;40(7):2601–2606. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.536839
5. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119–128. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70299-6
6. Emelin A.Yu. Diagnostic and treatment options for cognitive impairment in the non-dementing stages. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):78–83. (In Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-78-83
7. McGrory S, Cameron JR, Pellegrini E, et al. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;6:91–107. DOI: 10.1016/j.dadm.2016.11.001
8. Brown WR, Thore CR. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1):56–74. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01139.x
9. Yoon SP, Thompson AC, Polascik BW, et al. Correlation of OCTA and Volumetric MRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2019;50(11):709–718. DOI: 10.3928/23258160-20191031-06
10. Den Haan J, Janssen SF, Van de Kreeke JA, et al. Retinal thickness correlates with parietal cortical atrophy in early-onset Alzheimer's disease and controls. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:49–55. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.10.005
11. Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, et al. Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain*. 2006;129(Pt 1):182–188. DOI: 10.1093/brain/awh688
12. Cheung CY, Ong YT, Ikram MK, et al. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):135–142. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.06.009
13. Feke GT, Hyman BT, Stern RA, Pasquale LR. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(2):144–151. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.01.004

14. Tam J, Dhamdhere KP, Tiruveedhula P, et al. Subclinical capillary changes in non-proliferative diabetic retinopathy. *Optom Vis Sci*. 2012;89(5):E692–E703. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3182548b07
15. Kutschbach P, Wolf S, Sieveking M, et al. Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236(6):410–414. DOI: 10.1007/s004170050098
16. Smith EE, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: enumerating the innumerable. *Neurology*. 2013;80(15):1358–1359. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2fec
17. Gulieva RN. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Ophthalmology*. 2020;20(2):63–66. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-2-63-66
18. Erchiev VP, Panyushkina LA, Fomin AV. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Glaucoma*. 2013;(1):5–10. DOI: 10.17116/jnevro201711791112-117
19. Ascaso F.J., Cruz N., Modrego P.J., et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an optical coherence tomography study. *J Neurol*. 2014;261:1522–1530. DOI: 10.1007/s00415-014-7374-z
20. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, et al. Optical coherence tomography angiography in neurodegenerative diseases: a review. *Eye Brain*. 2020;12:73–87. DOI: 10.2147/EB.S193026
21. Alber J, Goldfarb D, Thompson LI, et al. Developing retinal biomarkers for the earliest stages of Alzheimer's disease: What we know, what we don't, and how to move forward. *Alzheimers Dement*. 2020;16(1):229–243. DOI: 10.1002/alz.12006
22. Rifai OM, McGrory S, Robbins CB, et al. The application of optical coherence tomography angiography in Alzheimer's disease: A systematic review. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021.13(1):e12149. DOI: 10.1002/dad2.12149
23. Deal JA, Sharrett AR, Rawlings AM, et al. Retinal signs and 20-year cognitive decline in the atherosclerosis risk in communities study. *Neurology*. 2018;90(13):e1158–e1166. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005205
24. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, et al. Retinal signs and risk of incident dementia in the atherosclerosis risk in communities study. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):477–486. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.10.002
25. Moussa M, Falfoul Y, Nasri A, et al. Optical coherence tomography and angiography in Alzheimer's disease and other cognitive disorders. *Eur J Ophthalmol*. 2023;33(4):1706–1717. DOI: 10.1177/11206721221148952

ОБ АВТОРАХ

***Елена Сергеевна Струментова**, аспирантка II года кафедры неврологии; адрес: 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47; ORCID: 0000-0002-2867-1223; eLibrary SPIN: 7343-2012; Author ID: 966734; e-mail: lenavmeda@mail.ru

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632; eLibrary SPIN: 7779-3569; Author ID: 579578; Researcher ID: I-4819-2016; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Дмитрий Сергеевич Мальцев, докт. мед. наук, заведующий отделением лазерной хирургии клиники офтальмологии; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333; Author ID: 580240; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Мария Андреевна Бурнашева, врач-офтальмолог; ORCID: 0000-0001-7384-2223; eLibrary SPIN: 5574-3595; Author ID: 969428; e-mail: maria.andreevna1@gmail.com

Мария Михайловна Мосина, врач-рентгенолог; ORCID: 0009-0001-7254-212X; Web of Science Resercher ID ISS-3634-2023; eLibrary SPIN: 7089-7083; Author ID: 1203129; e-mail: mariiamosina@szgmu.ru

Альмира Артуровна Хасанова, студентка 5-го курса Лечебного факультета; ORCID: 0009-0007-4432-7362; email: almi.kh12082000@mail.ru

Анна Николаевна Доронина, студентка 5-го курса Лечебного факультета; ORCID: 0009-0007-5152-0646; e-mail: doroninaanna414@gmail.com

AUTHORS' INFO

***Elena S. Strumentova**, M.D., 2nd year postgraduate student of the Neurology Department; address: 47, Piskaryovskiy ave., Saint Petersburg, Russia, 195067; ORCID: 0000-0002-2867-1223; eLibrary SPIN: 7343-2012; Author ID: 966734; e-mail: lenavmeda@mail.ru

Vladimir Yu. Lobzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: 0000-0003-3109-8795; Scopus Author ID: 57203881632; eLibrary SPIN: 7779-3569; Author ID: 579578; Researcher ID: I-4819-2016; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Dmitriy S. Mal'tsev, M.D., D.Sc. (Medicine), the Head of the Laser Surgery Department of the Clinics of Ophthalmology; ORCID: 0000-0001-6598-3982; eLibrary SPIN: 4903-2333; Author ID: 580240; e-mail: glaz.med@yandex.ru

Maria A. Burnasheva, M.D., ophthalmologist; ORCID: 0000-0001-7384-2223; eLibrary SPIN: 5574-3595; Author ID: 969428; e-mail: maria.andreevna1@gmail.com

Maria M. Mosina, M.D., radiologist; ORCID: 0009-0001-7254-212X; Web of Science Resercher ID ISS-3634-2023; eLibrary SPIN: 7089-7083; Author ID: 1203129; e-mail: mariiamosina@szgmu.ru

Al'mira A. Khasanova, 5th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0007-4432-7362; e-mail: almi.kh12082000@mail.ru

Anna N. Doronina, 5th year student of the Faculty of Medicine; ORCID: 0009-0007-5152-0646; e-mail: doroninaanna414@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author