

Светозарский Сергей Николаевич

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА И ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В
ЦЕЛЯХ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА**

14.01.07 – глазные болезни

14.01.11 - нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном
учреждении высшего образования

«Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Сметанкин Игорь Глебович

кандидат медицинских наук, доцент

Копишинская Светлана Васильевна

Официальные оппоненты:

Ходжаев Назрулла Сагдуллаевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Камчатнов Павел Рудольфович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», г. Уфа

Защита состоится «_____» апреля 2021 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.144.01 при ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по адресу: 125371, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91 и на сайте диссертационного совета <http://medprofedu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Овечкин Игорь Геннадьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы

В современных условиях рост продолжительности жизни населения актуализирует проблему диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний, к которым, в частности, относятся болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона (Wimo A., 2017). К настоящему моменту болезнь Гентингтона рассматривается как неуклонно прогрессирующая патология, вызванная мутацией в виде увеличения количества ЦАГ-повторов (цитозин-аденин-гуанин) в гене гентингтина, расположенном в локусе 4p16.3 хромосомы 4 (McColgan P., 2018). В Российской Федерации частота встречаемости болезни Гентингтона оценивается порядка 1,91 на 100 000 (Иллариошкин С.Н., 2018), при этом она официально включена в перечень редких (орфанных) заболеваний на основании фатального течения, наследственного характера и низкой распространенности. С клинической точки зрения, важно подчеркнуть, что при наблюдении за носителями гена болезни Гентингтона предоставляется возможность исследования ранней или преманифестной (до клинической манифестации) стадии заболевания вследствие моногенного характера наследования и высокой пенетрантности (Иллариошкин С.Н., 2016; McColgan P., 2018).

Применительно к нейродегенеративным заболеваниям, патологический процесс затрагивает различные отделы как центральной нервной системы, так и зрительного анализатора (La Morgia C., 2017). Исходя из этого, показатели функционального состояния зрительной системы могут рассматриваться в качестве биомаркеров ранних стадий развития заболеваний (Atkinson A.J., 2015; Nguyen C.T., 2017).

Известно, что манифестная стадия болезни Гентингтона характеризуется различными глазодвигательными проявлениями, что нашло отражение в оценке двигательных нарушений по унифицированной шкале оценки болезни Гентингтона (Unified Huntington's Disease Rating Scale, UHDRS, 1996). Однако исследования глазодвигательных функций у преманифестных носителей и количественной оценки конвергенции не выполнялось.

В единичных публикациях (O'Donnell B., et al., 2003; O'Donnell B., et al., 2008; Sevim G., 2018) описаны изменения зрительных функций в виде нарушения контрастной чувствительности на манифестной стадии болезни Гентингтона, при этом комплексного изучения зрительных функций у преманифестных носителей не проводилось. Кроме того, следует отметить, что представленные в литературе результаты оценки структурных изменений хориоидеи, сетчатки и диска зрительного нерва при болезни Гентингтона не

вполне соотносятся друг с другом и получены в малых группах пациентов (Kersten H., 2015; Andrade C., 2016; Sevim G., 2018).

Изучению ретинальной сосудистой сети при нейродегенеративных заболеваниях в последние годы уделяется большое внимание. При болезни Альцгеймера описано сужение венул и повышение индекса кривизны сосудов сетчатки (Cheung C., 2014; Williams M., 2015). Известно, что интракраниальная гемодинамика страдает на ранних стадиях развития болезни Гентингтона вследствие отложения мутантного гентингина в эндотелии микрососудов головного и спинного мозга (Lim R.G., 2017; Sciacca G., 2017), а также нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (Di Pardo A., 2017; Drouin-Ouellet J., 2015), однако исследования ретинальных сосудов при болезни Гентингтона не проводилось.

Изложенные положения определяют актуальность исследования объективных признаков поражения зрительного анализатора и глазодвигательных функций у пациентов с болезнью Гентингтона как с позиции самостоятельного заболевания, так и «модельной» нейродегенеративной патологии.

Цель работы – разработка методов оценки функционального состояния зрительного анализатора и глазодвигательной системы, обеспечивающих раннюю (на преманифестной и манифестной стадиях) диагностику болезни Гентингтона.

Основные задачи работы:

1. Исследовать состояние зрительных функций (остроты зрения, поля зрения, цветового зрения, контрастной чувствительности) у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона с учетом результатов молекулярно-генетической диагностики.
2. Провести оценку состояния структур сетчатой оболочки глаза у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона по сравнению с контрольной группой на основе метода оптической когерентной томографии
3. .
4. Определить основные закономерности (распространенность, клинические проявления) глазодвигательных нарушений у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона.
5. Оценить взаимосвязь между показателями функционального состояния зрительного анализатора и неврологическими проявлениями у пациентов с болезнью Гентингтона, верифицированной на основе молекулярно-генетического исследования.

6. Разработать (на основании установленных биомаркеров развития заболевания) комплекс методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, обеспечивающий диагностику болезни Гентингтона на преманифестной и манифестной стадиях.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:

1. Разработан комплекс методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, обеспечивающий раннюю диагностику болезни Гентингтона, эффективность которого подтверждается выявлением ведущих клинических проявлений заболевания (оптической невротии, гиперкинетических глагодвигательных нарушений и недостаточности конвергенции), выраженность которых зависит от стадии (преманифестная, манифестная) заболевания, верифицированного молекулярно-генетическим методом.

2. Основными офтальмологическими проявлениями болезни Гентингтона (на преманифестной и манифестной стадиях) являются снижение цветовой (порог цветоразличения оттенков синего и зеленого) и контрастной чувствительности, толщины хориоидеи, комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), а также перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в височном секторе в виде специфического парвоцеллюлярного паттерна; при этом отмечается четкая корреляционная взаимосвязь между выраженностью нарушений и количеством ЦАГ-повторов в гене Гентингина.

3. Взаимосвязь неврологической и офтальмологической симптоматики при болезни Гентингтона характеризуется выявленной корреляционной зависимостью между тяжестью двигательных нарушений по шкале UHDRS (выраженностью неврологического дефицита) и поражением структур сетчатой оболочки глаза, а также (в определенной степени) выявленным синдромом «гиперкинетических глагодвигательных нарушений», проявляющимся клинической недостаточностью конвергенции, нарушением вертикальных и горизонтальных следящих движений, инициации, скорости и объема саккад.

Научная новизна

Установлено (на основании статистического анализа ROC-кривых по показателю «площади под кривой», AUC), что наиболее информативными диагностическими критериями болезни Гентингтона, связанными с сетчатой оболочкой глаза, являются толщина комплекса ГКС (AUC=0,833) и толщина СНВС (средняя, AUC=0,722, и в височном секторе, AUC=0,874), патент РФ №2552913 от 25.03.2014 г.

Определено (на основании применения разработанной компьютерной программы, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019665445 от 22.11.2019 г.), что наиболее информативными диагностическими критериями болезни Гентингтона, связанными с цветовым зрением, являются значения порогов цветоразличения в оттенках синего и зеленого цветов ($AUC=0,863$ и $0,716$, соответственно).

Установлено, что у пациентов, являющихся преманифестными носителями гена болезни Гентингтона, выявляются нарушения инициации (87% случаев), скорости и объема саккад (68%), а также нарушения горизонтальных и вертикальных следящих движений (56-65% случаев, соответственно)

Определена взаимосвязь офтальмологической и неврологической симптоматики при болезни Гентингтона, проявляющаяся статистически значимыми ($p<0,05$) установленными коэффициентами корреляции (КК) между тяжестью двигательных нарушений по шкале UNDRS (выраженностью неврологического дефицита) и уменьшением толщины комплекса ГКС ($КК= -0,657$), недостаточностью конвергенции ($КК=0,648$) и толщиной СНВС в височном секторе ($КК=-0,590$).

Теоретическая значимость работы:

Определены основные механизмы нарушений функционального состояния зрительного анализатора у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона.

Предложен оригинальный синдром «гиперкинетических глазодвигательных нарушений», характеризующийся нарушением вертикальных и горизонтальных следящих движений, инициации, скорости и объема саккад.

Практическая значимость работы заключается в разработке рекомендаций по диагностике преманифестной и манифестной стадий болезни Гентингтона.

Методология и методы исследования

В работе использовался комплексный подход к оценке функционального состояния зрительного анализатора в целях ранней диагностики болезни Гентингтона, основанный на применении клинико-функциональных, глазодвигательных и молекулярно-генетических показателей.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования основывается на адекватных и апробированных методах сбора клинического материала (всего обследован 91 пациент), а также применении современных методов статистической обработки.

Внедрение работы

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебно-диагностическую деятельность офтальмологического отделения ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (г. Нижний Новгород) и ООО «Астармедика Клиника Микрохирургии Глаза» (г. Кстово, Нижегородская область). Основные материалы и положения работы используются в учебном процессе кафедры глазных болезней и кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Апробация и публикация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научной сессии молодых ученых и студентов (Нижний Новгород, 2013;2017); научно-практической офтальмологической конференции «Око» (Уфа, 2014;2019); «EFNS-ENS Joint Congress of European Neurology» (Стамбул, 2014); школе-конференции молодых ученых с международным участием «Ильинские чтения» (Москва, 2018); «12th EHDN Plenary Meeting» (Вена, 2018); «Russisch-Deutsche Sommerakademie» (Эссен, 2019), научно-практической конференции «Офтальмологические чтения памяти профессора Л.В. Коссовского – 2020» (Нижний Новгород, 2020).

Диссертация апробирована на заседании проблемной комиссии по хирургическим болезням ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (28.10.2020).

Материалы диссертации представлены в 17-и научных работах, в том числе в 6-и статьях, опубликованных в определенных ВАК РФ ведущих рецензируемых научных журналах. Получены патент на изобретение и свидетельство на программу для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста, состоит из введения, основной части (главы «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», 3 глав результатов собственных исследований), заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 309 источников, из которых 45 отечественных авторов и 264 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование был включен 91 пациент в возрасте от 18 до 56 лет. Участники были разделены на 3 группы: 1 целевая группа из 31 пациента на манифестной стадии болезни Гентингтона, средний возраст $42,6 \pm 10,2$ лет, 2 целевая группа из 29 преманифестных носителей гена болезни Гентингтона в возрасте $30,6 \pm 4,6$ лет и группа контроля, состоявшая из 31 здорового добровольца в возрасте $37,3 \pm 10,8$ лет. В целевые группы пациентов включали при наличии молекулярно-генетического подтверждения носительства патологической экспансии в гене гентингина с оценкой количества ЦАГ-повторов в данном гене (ФГБНУ «Медико-Генетический Научный Центр»). Критерием преманифестной стадии считали отсутствие характерной неврологической симптоматики, балл по двигательной шкале UHDRS менее 5.

Офтальмологические критерии исключения: корригированная острота зрения ниже 0,8, аметропия и астигматизм средней и высокой степени, внутриглазное давление более 22 мм рт.ст. (по Маклакову), отношение вертикального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва $>0,5$ по данным ОКТ, помутнение оптических сред, глаукома или подозрение на глаукому, последствия травм и оперативных вмешательств на органе зрения. Неврологические и общесоматические критерии исключения: для группы контроля – балл по шкале оценки когнитивных функций Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 26, для всех участников – наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца. Пациенты с очаговой патологией головного мозга по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга исключались из исследования.

Пациентам из целевых групп проводился осмотр по двигательной шкале UHDRS (максимальный балл по шкале – 128, больший балл соответствует более выраженному неврологическому дефициту), оценивалась длительность заболевания с момента клинической манифестации. В группе контроля выполнялась оценка когнитивных функций по шкале MMSE.

Всем пациентам проводили стандартное нейроофтальмологическое обследование, включавшее авторефрактометрию, визометрию, исследование цветового зрения с помощью псевдоизохроматических таблиц (таблицы Е.Б. Рабкина), тонометрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию в условиях мидриаза, статическую

автоматизированную периметрию по пороговой программе (Humphrey Field Analyzer II), оценку характера зрения с помощью четырехточечного теста Уорса, исследование прямой и содружественной реакции зрачка на свет, конвергенцию и аккомодацию, оценку положения головы, подвижности, положения и отклонения глазных яблок.

Для углубленного исследования зрительных функций были применены компьютерные программы: Freiburg Vision Test (FrACT) для оценки контрастной чувствительности и оригинальная «Программа для исследования цветового зрения», разработанная автором. Данная программа позволяет количественно исследовать цветовое зрение согласно разработанному протоколу, который включает 1 обучающее задание и 9 тестовых (по 3 для оттенков красного, синего и зеленого). Каждый протокол направлен на установление минимально необходимой разницы оттенков объекта и фона, при которой испытуемый обнаруживает объект. Для исследования нарушений зрительного восприятия был применен новый для отечественной практики инструмент стандартизированной оценки нарушений зрительного восприятия – Северо-западный опросник зрительных галлюцинаций NEVNI, русифицированный автором.

Исследование общей толщины сетчатки, комплекса ГКС макулярной зоны и перипапиллярного СНВС осуществляли методом ОКТ с помощью стандартных протоколов анализа на спектральном оптическом томографе RTVue-100 (Optovue Inc, Fremont, CA, USA) в соответствии с рекомендациями APOSTEL по количественному анализу данных ОКТ-исследований (Cruz-Herranz A., 2016). Определение калиброметрических коэффициентов ретинальных сосудов (артериовенозного коэффициента и коэффициентов кривизны артериол и венул) выполняли на основе компьютерного анализа изображений глазного дна, полученных с помощью фундус-камеры Zeiss Visucam 500 в режиме съемки 45°. Для установления специфических глазодвигательных симптомов преманифестной стадии болезни Гентингтона в протокол обследования включили оценку инициации, скорости и объема саккад и следящих движений в баллах по шкале UHDRS, а также исследование конвергенции. Критерием клинической недостаточности конвергенции, согласно имеющимся нормативным значениям для взрослых, считали расстояние до ближайшей точки конвергенции более 5 см (Scheiman M., 2003).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0. Непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$, где M - среднее арифметическое, SD - стандартное отклонение. Нормальность распределения оценивали с помощью графиков квантилей и критерия

Шапиро-Уилка. Для проверки значимости различий в трех исследуемых группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при выявлении значимых различий выполняли попарные апостериорные сравнения. Категориальные бинарные переменные сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Связи между параметрами исследовали с помощью коэффициента корреляции (КК) Пирсона. С целью оценки диагностической ценности параметров для дифференцирования преманифестных носителей болезни Гентингтона от контроля выполняли построение характеристических ROC-кривых (от англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника). Для каждого параметра рассчитывали площадь под кривой (area under curve, AUC). Принятый уровень значимости 5% ($p < 0,05$). С учетом статистически значимой корреляции между показателями правого и левого глаза, анализ выполнялся только по данным правого глаза каждого пациента.

Результаты работы и обсуждение

Количество ЦАГ-повторов в гене гентингина у пациентов с болезнью Гентингтона варьировало от 37 до 56 ($44,3 \pm 3,8$), балл по двигательной шкале UHDRS у манифестных пациентов составил $36,3 \pm 29,7$, длительность заболевания $13,7 \pm 7,2$ лет.

Исследование зрительных функций обнаружило снижение контрастной чувствительности у преманифестных носителей ($p = 0,002$) и больных с манифестной стадией болезни Гентингтона ($p < 0,001$), развивающееся при сохранной остроте зрения и прогрессирующее с развитием манифестной стадии заболевания. Изменений поля зрения у преманифестных носителей по данным статической периметрии не обнаружено. Исследование цветового зрения выявило повышение порогов цветоразличения для оттенков красного, синего и зеленого цветов как в группе манифестных больных ($p < 0,001$), так и в группе преманифестных носителей ($p = 0,001$).

При анализе параметров ОКТ сетчатки нами было обнаружено снижение толщины хориоидеи, комплекса ГКС, средней толщины перипапиллярного СНВС и толщины СНВС в височном квадранте у преманифестных носителей гена болезни Гентингтона (Таблица 1). У манифестных больных также определялось снижение толщины хориоидеи, комплекса ГКС, средней толщины перипапиллярного СНВС и толщины СНВС в височном квадранте, кроме того отмечались более низкие значения толщины СНВС в назальном и нижнем квадрантах. При оценке топографии нарушений у 58% пациентов на манифестной стадии и 14% носителей на преманифестной стадии отмечена парафовеальная, наиболее приближенная к области фовеа, атрофия ГКС (Рисунок 1).

Таблица 1 – Сравнение толщины хориоидеи, комплекса ГКС и перипапиллярного СНВС в исследуемых группах (M±SD)

Параметр	Носители (N=29)	БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)	p ¹	p ²	p ³	p ⁴
Толщина хориоидеи, мкм	262,6±50,5	239,7±25,5	315,1±74,1	<0,001 *	0,006 *	<0,001 *	0,517
Толщина комплекса ГКС, мкм	85,36±6,43	84,70±8,66	93,8±5,2	<0,001 *	<0,001 *	<0,001 *	1,0
Средняя толщина СНВС, мкм	99,86±8,74	93,74±8,96	105,7±7,5	<0,001 *	0,002 *	<0,001 *	0,566
СНВС, височный квадрант, мкм	69,29±12,41	69,44±16,67	86,8±6,9	<0,001 *	<0,001 *	<0,001 *	1,0
СНВС, верхний квадрант, мкм	122,14±12,50	109,86±15,31	119,5±14,4	0,023 *	1,0	0,076	0,034 *
СНВС, назальный квадрант, мкм	76,43±7,62	71,86±11,65	80,5±12,9	0,014 *	0,051	0,033 *	1,0
СНВС, нижний квадрант, мкм	133,64±15,39	125,32±14,74	138,7±18,0	0,007 *	0,075	0,010 *	1,0

Носители – пациенты с преманифестной стадией болезни Гентингтона

БГ – пациенты с манифестной стадией болезни Гентингтона

p¹ – уровень значимости для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

p² – уровень значимости для сравнения групп носителей гена БГ и контроля

p³ – уровень значимости для сравнения групп манифестной БГ и контроля

p⁴ – уровень значимости для сравнения групп носителей гена БГ и манифестной БГ

* - уровень значимости p < 0,05

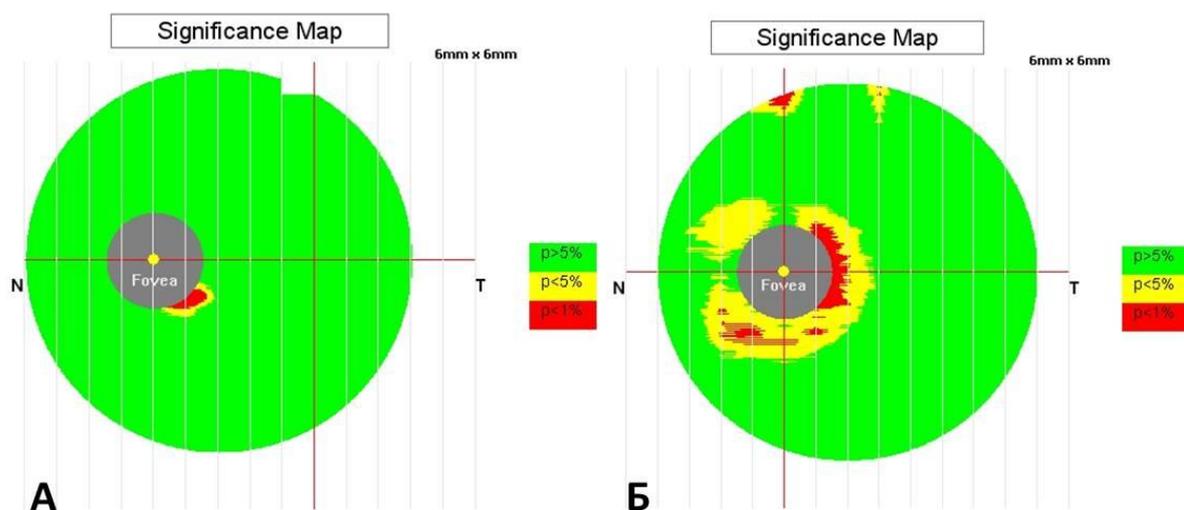


Рисунок 1 – Анализ толщины комплекса ГКС. А – анализ комплекса ГКС левого глаза пациентки 25 лет на преманифестной стадии болезни Гентингтона демонстрирует фокус парафовеальной дегенерации. Б – анализ комплекса ГКС левого глаза пациента 41 года на манифестной стадии болезни Гентингтона демонстрирует снижение толщины комплекса в парафовеальной зоне.

Значимое снижение толщины СНВС преимущественно в височном секторе и парафовеальная дегенерация ГКС в сочетании с более выраженным нарушением цветовой чувствительности по сравнению с контрастной чувствительностью свидетельствуют в пользу того, что оптическая невропатия при болезни Гентингтона затрагивает, в первую очередь, структуры парвоцеллюлярного пути. На манифестной стадии болезни Гентингтона дегенеративные изменения распространяются и на периферические отделы сетчатки, относящиеся к магноцеллюлярному пути.

При сравнении значений АВК, коэффициента кривизны артериол и коэффициента кривизны венул в исследуемых группах статистически значимая разница отсутствовала, что может быть связано с тем, что тонус микрососудов сетчатки не зависит от неврогенной регуляции, в отличие от тонуса микрососудов хориоидеи, и определяется в большей степени характеристиками системной гемодинамики (Курешева, Н.И., 2017).

Исследование зрительных галлюцинаций с помощью Северо-западного опросника позволило выявить зрительные галлюцинации у 10% манифестных пациентов, что отличается от ранее опубликованных данных (4,5%, Perez–Perez J., 2016). Значительная доля ложноположительных результатов, связанных с органическими изменениями органа зрения в виде симптомов острой задней гиалоидной отслойки, определяет необходимость участия офтальмолога в оценке зрительных галлюцинаций. Результаты анализа глазодвигательных функций представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Нарушения глазодвигательных функций в исследуемых группах (в % от общего числа пациентов в группе)

Исследуемые группы	Носители (N=29)	БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)
Нарушения глазодвигательных функций			
Клиническая недостаточность конвергенции	38% (11)*	91% (21)**	3% (1)
Нарушение вертикальных следящих движений	34% (10)*	65% (20)**	3% (1)
Нарушение горизонтальных следящих движений,	14% (4)	56% (13)**	0% (0)
Нарушение инициации вертикальных саккад	10% (3)	87% (27)**	3% (1)
Нарушение инициации горизонтальных саккад	3% (1)	81% (25)**	0% (0)
Нарушение скорости и объема вертикальных саккад	3% (1)	68% (21)**	0% (0)
Нарушение скорости и объема горизонтальных саккад	0% (0)	52% (16)**	0% (0)

Носители – пациенты с преманифестной стадией болезни Гентингтона

БГ – пациенты с манифестной стадией болезни Гентингтона

* - Носители VS Контроль, уровень значимости $p < 0,05$ для критерия Хи-квадрат,

** - Манифестная БГ VS Контроль, уровень значимости $p < 0,05$ для критерия Хи-квадрат

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют, что по результатам исследования определен спектр ранних нарушений глазодвигательных функций на преманифестной стадии болезни Гентингтона: синдром клинической недостаточности конвергенции, наблюдаемый у 38% преманифестных носителей, и нарушение вертикальных следящих движений в 34% случаев. Для пациентов на манифестной стадии болезни Гентингтона характерна клиническая недостаточность конвергенции, нарушение вертикальных следящих движений, горизонтальных следящих движений, инициации саккад, скорости и объема саккад. У 35% манифестных пациентов конвергентные движения глаз прерывались неконтролируемыми саккадами. При исследовании конвергенции в группе контроля ближайшая точка конвергенции находилась на расстоянии 1-6 см от переносицы, у преманифестных носителей на расстоянии 2-8 см, у манифестных пациентов – 5-19 см (Рисунок 2).

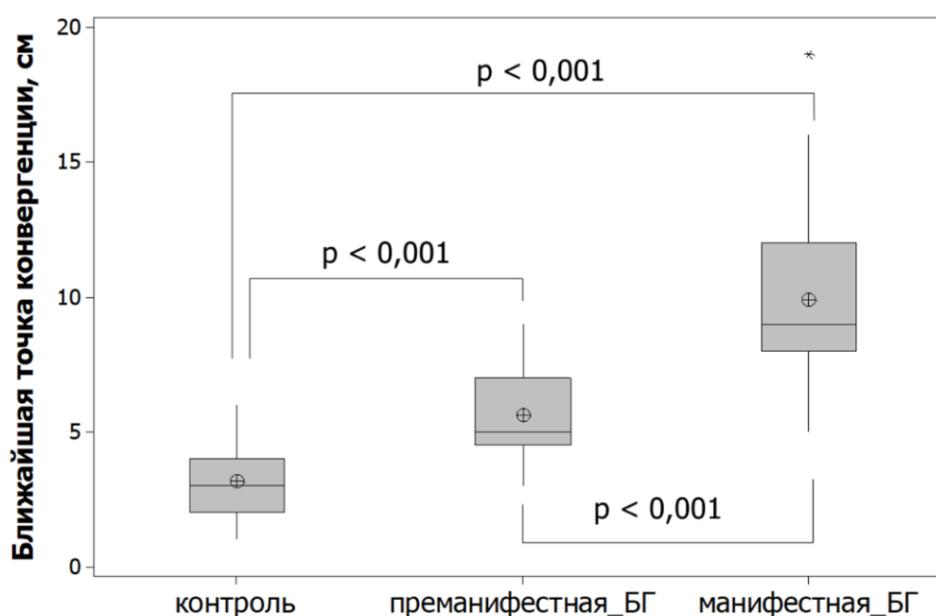


Рисунок 2 – Сравнение конвергенции в исследуемых группах

Учитывая, что по литературным данным не было найдено термина, обобщающего такие симптомы, объединенные общим механизмом развития, как нарушение характера следящих движений, инициации саккад, снижение скорости и несоразмерность саккад, нами предлагается к использованию описательный термин – «синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений». В качестве механизма развития названных нарушений, по-нашему мнению, рассматривается дегенерация ядер моста, стрионигральных нейронов и черной субстанции. В соответствии с международной классификации болезней («МКБ-

10») данный синдром может кодироваться как «Другие уточненные нарушения содружественного движения глаз», код Н 51.8. Синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений может быть диагностирован как офтальмологом, так и неврологом, и является высокоспецифичным, но не патогномичным для болезни Гентингтона, так как может обнаруживаться при ряде экстрапирамидных расстройств.

Проведенный анализ взаимосвязи между офтальмологическими, клиническими и генетическими параметрами у пациентов на преманифестной и манифестной стадиях болезни Гентингтона выявил наличие ряда корреляций. Снижение цветоразличения в оттенках синего ($КК=0,416$) и зеленого цветов ($КК=0,489$), уменьшение толщины комплекса ГКС ($КК=-0,657$) и СНВС в височном квадранте ($КК=-0,590$) сопровождалось увеличением тяжести двигательных нарушений, что может быть объяснено синхронностью нейронных потерь в сетчатке и структурах двигательной коры. Заметная корреляция между расстоянием до ближайшей точки конвергенции и тяжестью двигательных нарушений по шкале UHDRS ($КК=0,648$, Рисунок 3) указывает на единство патогенеза различных двигательных расстройств у пациентов с болезнью Гентингтона.

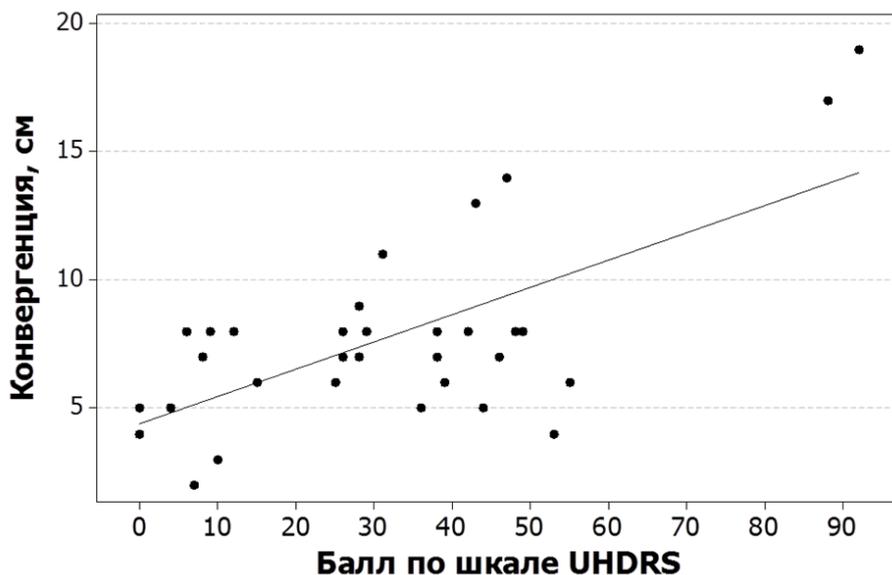


Рисунок 3 – График рассеяния демонстрирует корреляцию между баллом по двигательной шкале UHDRS и ближайшей точкой конвергенции

При увеличении стажа болезни уменьшалась толщина хориоидеи ($КК=-0,619$), что, вероятно, связано с прогрессирующим отложением мутантного гентингтина в стенке микрососудов и нарастанием вегетативной дисрегуляции с увеличением длительности

течения заболевания. Кроме того, у пациентов с большей длительностью течения заболевания определялась меньшая средняя толщина комплекса ГКС ($КК=-0,440$) и перипапиллярного СНВС ($КК=-0,470$), что согласуется с прогрессирующим характером нейродегенеративного процесса в ЦНС при болезни Гентингтона. У пациентов с большим количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина отмечались худшие показатели контрастной чувствительности ($КК=-0,627$, Рисунок 4), толщины хориоидеи ($КК=-0,342$), комплекса ГКС ($КК=-0,487$), перипапиллярного СНВС ($КК=-0,389$) и конвергенции ($КК=0,361$), что демонстрирует влияние генетической отягощенности на выраженность офтальмологических нарушений.

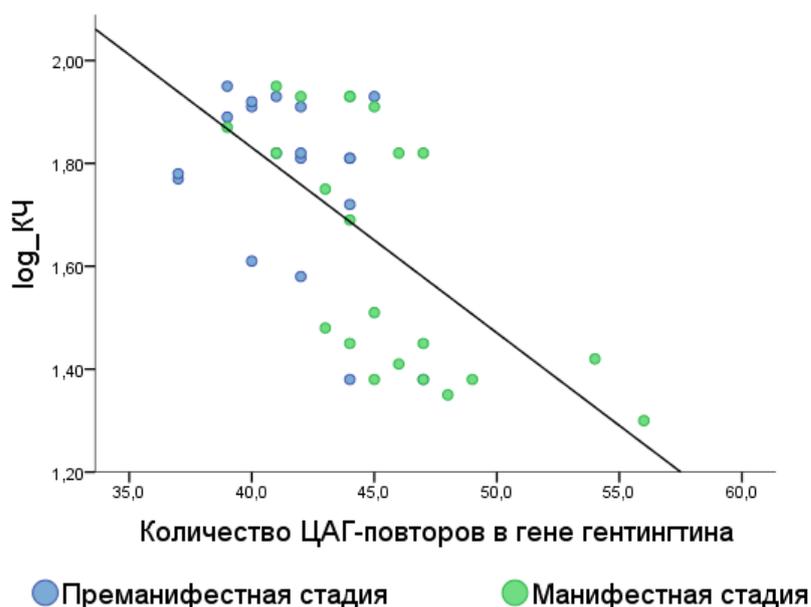


Рисунок 4 – Диаграмма демонстрирует отрицательную корреляцию между количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина и логарифмом контрастной чувствительности при болезни Гентингтона. Преманифестные носители имеют более высокие показатели логарифма контрастной чувствительности

Наибольшей диагностической значимостью в выявлении преманифестной стадии носительства гена болезни Гентингтона среди показателей зрительных функций отличались значения порогов цветоразличения в оттенках синего, $AUC=0,863$, и зеленого цветов, $AUC=0,716$ (Рисунок 5).

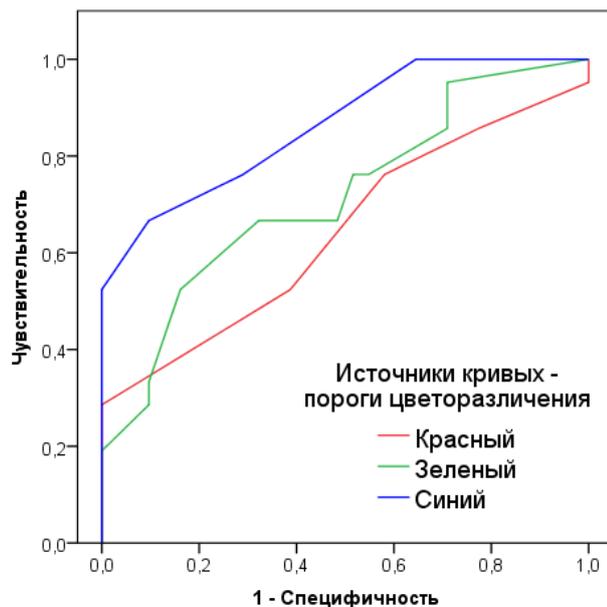


Рисунок 5 – Анализ диагностической ценности порогов цветоразличения в дифференцировании преманифестных носителей гена болезни Гентингтона от контроля

Среди показателей ОКТ сетчатки и диска зрительного нерва наибольшие значения площади под кривой имели толщина комплекса ГКС, $AUC=0,833$, средняя толщина СНВС, $AUC=0,722$, толщина СНВС в височном секторе, $AUC=0,874$, и толщина хориоидеи, $AUC=0,708$.

Таким образом, изложенные результаты исследования позволили обосновать комплекс методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, обеспечивающий раннюю (на преманифестной и манифестной стадиях) диагностику болезни Гентингтона, включающий в себя визометрию, компьютерную контрастометрию, компьютерную кампиметрию, исследования конвергенции, саккад и следящих движений, а также ОКТ сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва.

ВЫВОДЫ

1. Результаты сравнительного (с контрольной группой) исследования состояния зрительных функций у пациентов с болезнью Гентингтона выявили статистически значимые различия, выражающиеся в снижении контрастной чувствительности у преманифестных носителей ($p=0,002$) и манифестных больных ($p<0,001$), а также повышении порогов цветоразличения (для оттенков красного, синего и зеленого цветов, $p<0,001$) при отсутствии различий по показателям остроты зрения вдаль и поля зрения; при этом отмечалась значимая корреляционная взаимосвязь между выраженностью нарушений и количеством ЦАГ-повторов в гене Гентингтина.
2. Результаты оценки структур сетчатой оболочки глаза у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона по сравнению с контрольной группой свидетельствуют о снижении толщины хориоидеи (на 52,5 мкм, $p=0,006$, и 75,4 мкм, $p<0,001$, по стадиям, соответственно) и комплекса ГКС (на 8,4-9,1 мкм, $p<0,001$), а также снижении средней толщины СНВС (на 5,8 мкм, $p=0,002$, и 12,0 мкм, $p<0,001$) и толщины СНВС в височном (на 17,4-17,5 мкм, $p<0,001$) и назальном секторах (на 4,1, $p=0,051$, и 8,6 мкм, $p=0,033$).
3. Основные закономерности глагодвигательных нарушений у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона характеризуются недостаточностью конвергенции (с вероятностью 38-91%, соответственно); нарушением вертикальных (34-65%) и горизонтальных (14-56%) следящих движений, а также инициации вертикальных саккад (10-87%), что статистически значимо по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).
4. Взаимосвязь между показателями функционального состояния зрительного анализатора и неврологическими проявлениями у пациентов с болезнью Гентингтона, верифицированной на основе молекулярно-генетического исследования, определяется статистически значимыми ($p<0,05$) установленными коэффициентами корреляции (КК) между тяжестью двигательных нарушений по шкале UHDRS (выраженностью неврологического дефицита) и уменьшением толщины комплекса ГКС (КК= -0,657) и СНВС в височном квадранте (КК=-0,590), недостаточностью конвергенции (КК=0,648), а также снижением цветоразличения (КК =0,489).
5. Разработан комплекс методов оценки функционального состояния зрительного анализатора, обеспечивающий раннюю диагностику болезни Гентингтона на преманифестной и манифестной стадиях, включающий в себя визометрию, компьютерную контрастометрию, компьютерную кампиметрию, исследования

конвергенции, саккад и следящих движений, а также ОКТ сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении офтальмологического обследования пациентов с когнитивными и двигательными нарушениями предпочтительно применение компьютеризированных методик исследования контрастной чувствительности и цветового зрения – компьютерной кампиметрии, реализуемой с помощью разработанной программы для ЭВМ, и компьютерной контрастометрии.
2. Наиболее информативными для диагностики нейродегенеративного процесса параметрами морфометрии сетчатки и диска зрительного нерва являются средняя толщина комплекса ГКС макулярной зоны и толщина СНВС перипапиллярной области (средняя и по квадрантам), получаемые при помощи ОКТ-протоколов GCC (ganglion cell complex), а также ONH и 3DDisc (для томографа Optovue, RTVue-100).
3. При выявлении биомаркеров ранней стадии нейродегенеративного процесса, таких как повышение порога цветоразличения оттенков синего, снижение толщины комплекса ГКС в парафовеальной зоне, истончение СНВС в височном квадранте, пациента следует направить на дообследование к неврологу с указанием выявленных биомаркеров нейродегенеративного процесса.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Антонова, В.А. Суицидальный риск болезни Гентингтона / В.А. Антонова, А.В. Густов, **С.Н. Светозарский** // Медиаль. - 2013. - № 1 (6). - С.54-55.
2. Аутосомно-рецессивные мозжечковые атаксии / С.В. Копишинская, А.В. Густов, М.А. Радюк, **С.Н. Светозарский** // с. 301-303 в кн. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс", 2014. 405 с.
3. Наследственные деменции / С.В. Копишинская, В.А. Антонова, А.А. Репин, **С.Н. Светозарский** // Редкий журнал. – 2014. - №3. - С. 26-27.
4. Радюк, М.А. Немоторные проявления болезни Паркинсона / М.А. Радюк, **С.Н. Светозарский**, С.В. Копишинская // **Медицинский альманах. – 2014. – Т. 33, № 3. – С. 54–58.**

5. **Светозарский, С.Н.** Оптическая когерентная томография сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях / С.Н. Светозарский, С.В. Копишинская // **Современные технологии в медицине. - 2015. - Т. 7. № 1. - С. 116-123.**
6. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона / **С.Н. Светозарский и др.** // **Вестник офтальмологии. - 2015. - Т. 131. № 5. - С. 82-86.**
7. Исследование контрастной чувствительности методом компьютерной контрастометрии в условиях разной освещенности / **С.Н. Светозарский и др.** // Журнал МедиАль. – 2017. – Т.19, №1. - С. 473-474.
8. **Светозарский, С.Н.** Диагностика и лечение парезов отводящего нерва / С.Н. Светозарский, Л.М. Кукош // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. -№2. – С. 166-171.
9. **Светозарский, С.Н.** Оптическая когерентная томография сетчатки в диагностике болезни Гентингтона / С.Н. Светозарский, С.В. Копишинская, И.Г. Сметанкин // Журнал МедиАль. - 2017. – Т. 9, № 1. - С. 474.
10. **Светозарский, С.Н.** Офтальмологические биомаркеры в диагностике болезни Гентингтона / С.Н. Светозарский, С.В. Копишинская // XXII Нижегородская сессия молодых ученых. Естественные, математические науки : материалы докладов / Отв. за вып. Зверева И.А. – Княгинино : НГИЭУ, 2017. – С. 149-150
11. **Светозарский, С.Н.** Оптическая когерентная томография в диагностике ранней стадии нейродегенерации // Сборник трудов школы-конференции молодых ученых с международным участием «Ильинские чтения». – М.: ГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2018. – С. 77-79
12. **Светозарский, С.Н.** Глазодвигательные нарушения у больных и преманифестных носителей гена болезни Гентингтона / С.Н. Светозарский, С.В. Копишинская, И.Г. Сметанкин // **Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, №4. – С. 922-928.**
13. **Светозарский, С.Н.** Структурные изменения сетчатки и хориоидеи при болезни Гентингтона / С.Н. Светозарский, С.В. Копишинская, И.Г. Сметанкин // **Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т. 12, №1. – С. 56-63.**
14. **Светозарский, С.Н.** Контрастная чувствительность и цветовое зрение как биомаркеры доклинической стадии нейродегенерации при болезни Гентингтона // **Современные технологии в медицине. – 2019. – Т.11, № 2. – С. 77-85.**

15. Kopishinskaya, S. The first data on retinal optical coherence tomography parameters in Huntington's disease / S. Kopishinskaya, **S. Svetozarskiy**, V. Antonova // Eur. J. Neurol. – 2014. – Vol. 21(Suppl 1). – P. 36.
16. Kopishinskaya, S. Retinal layers' thickness as a potential biomarker of Huntington's disease / S. Kopishinskaya, **S. Svetozarskiy**, M. Kolchanova // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2018. – 89. – P. A40.
17. **Svetozarskiy, S.** Early Retinal Degeneration in Huntington's Disease Based On Optical Coherence Tomography: a Case-Control Study / S. Svetozarskiy, S. Kopishinskaya, I. Smetankin // Medical Hypothesis, Discovery & Innovation in Optometry. – 2020. – Vol. 1, No. 1. – P. 25

Патенты на изобретение, государственные свидетельства РФ

1. Копишинская, С.В. Способ диагностики болезни Гентингтона / С.В. Копишинская, В.А Антонова, А.В. Густов, **С.Н. Светозарский** // Патент РФ на изобретение №2 552 913. Опубликовано: 10.06.2015. Бюл. № 16. Заявка: 2014111407/14, от 25.03.2014.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2019665445 Российская Федерация. Программа для исследования цветового зрения / **С.Н. Светозарский**; заявитель и правообладатель Светозарский С.Н. – № 2019665445 ; заявл. 12.11.2019 ; опубл 22.11.2019. – 1 с.

Список сокращений

АВК – артериовенозный коэффициент
ГКС – ганглиозные клетки сетчатки
КК – коэффициент корреляции
ОКТ – оптическая когерентная томография
СНВС – слой нервных волокон сетчатки
AUC – площадь под кривой, статистический параметр ROC-анализа (area under curve)
MMSE – краткая шкала оценки когнитивного статуса (Mini-Mental State Examination)
UHDRS – унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона (Unified Huntington's Disease Rating Scale)