

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Сметанкин Игорь Глебович

кандидат медицинских наук, доцент

Копишинская Светлана Васильевна

Нижний Новгород – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Краткая характеристика болезни Гентингтона	10
1.2. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона.....	14
1.3. Заключение по обзору литературы.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1. Критерии включения.....	36
2.2. Офтальмологическое обследование	38
2.3. Неврологическое обследование.....	54
2.4. Статистическая обработка данных.....	58
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА	61
3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп	61
3.2. Зрительные функции.....	62
3.3. Зрительные галлюцинации.....	69
3.4. Структурные изменения хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва по данным спектральной оптической когерентной томографии.....	72
3.4. Калиброметрия сосудистого русла сетчатки.....	80
ГЛАВА 4. ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА.....	81
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА.....	86
5.1 Офтальмологические биомаркеры болезни Гентингтона.....	86
5.2. Особенности реализации диагностических методик.....	89

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

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 [288]. 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 [177]. В Российской Федерации частота встречаемости болезни Гентингтона оценивается порядка 1,91 на 100 000 [9], 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 [8,177].

Применительно к нейродегенеративным заболеваниям, патологический процесс затрагивает различные отделы как центральной нервной системы, так и зрительного анализатора [207]. Исходя из этого, показатели функционального состояния зрительной системы могут рассматриваться в качестве биомаркеров ранних стадий развития заболеваний [68,232].

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 [147]). Однако исследования глазодвигательных функций у преманифестных носителей и количественной оценки конвергенции не выполнялось.

В единичных публикациях [244, 297, 299] 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 [244, 297, 299].

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 [182, 237]. Известно, что интракраниальная гемодинамика страдает на ранних стадиях развития болезни Гентингтона вследствие отложения мутантного гентингина в эндотелии микрососудов головного и спинного мозга [148, 261], а также нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [76, 153], 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 с позиций самостоятельного заболевания 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 (ОКТ).
3. Определить основные закономерности (распространенность, клинические проявления) глазодвигательных нарушений у пациентов с преманифестной и манифестной стадиями болезни Гентингтона.
4. Оценить взаимосвязь между показателями функционального состояния зрительного анализатора и неврологическими проявлениями у пациентов с болезнью Гентингтона, верифицированной на основе молекулярно-генетического исследования.
5. 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 глазодвигательных 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 глазодвигательных 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 UHDRS (выраженностью неврологического дефицита) и уменьшением толщины комплекса ГКС (КК= -0,657), недостаточностью конвергенции (КК=0,648) и толщиной СНВС в височном квадранте (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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Краткая характеристика болезни Гентингтона

Болезнь Гентингтона (БГ) – неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызванное мутацией в гене гентингтина, расположенном в локусе 4p16.3 хромосомы 4, в виде увеличения количества ЦАГ-повторов (цитозин-аденин-гуанин) [9, 177]. Заболевание отличается аутосомно-доминантным наследованием, полной пенетрантностью, прогрессирующими двигательными, когнитивными и психическими нарушениями. БГ развивается обычно в зрелом возрасте и приводит к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [177].

Эпидемиология. Болезнь встречается повсеместно, показатель распространенности колеблется в пределах 1,6-13,7 на 100 000 населения [32, 118, 125, 164, 185]. Наибольшая распространенность отмечается в европеоидной расе, в странах Европы данный показатель оценивается следующим образом: 1,6-12,3 в Великобритании, 5,8-6,7 в Норвегии, 2,12 в Финляндии, 1,0 в Исландии, 6,5 в Нидерландах, 5,4-8,4 в Испании, 3,95 в Греции, 5,2 в Словении [164]. В других частях света в зависимости от плотности европеоидного населения встречаемость разнится от 5,0 в США и 13,7 в Канаде до 0,06 среди аборигенов Северной Африки и 0,42 в Китае [164]. В России оценка распространенности БГ представляется затруднительной, исследование с применением математических моделей определило показатель 1,91 на 100 000 [9]. В России БГ официально включена в перечень редких (орфанных) заболеваний [25] на основании фатального течения, наследственного характера и низкой распространенности.

Этиология и патогенез БГ. Генетический дефект при БГ был открыт в 1993 г., он заключается в увеличении числа повторов триплета цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ), кодирующего аминокислоту глутамин, в гене IT15, несущем информацию о структуре белка гентингтина и расположенном в локусе 4p16.3 хромосомы 4 [14, 260]. Средний возраст дебюта 35-44 года [177]. При количестве

повторов более 39 отмечается полная пенетрантность, заболевание развивается у 100% носителей, при количестве повторов 36-39 высока вероятность позднего дебюта (после 65 лет), в связи с чем пенетрантность считают неполной. Гентингтин – многофункциональный убиквитарный белок с молекулярной массой около 350 кД, более распространенный в нейронах и глиальных клетках головного мозга. Нормальный, или «дикий» тип гентингтина (Htt) участвует в ядерном и аксоплазматическом транспорте, регуляции транскрипции и апоптоза, выполняет ряд функций в пре- и постсинаптических окончаниях; гентингтин также связан с регуляцией активности микроглии. Ряд белков (гентингтин-связанный белок-1) опосредуют взаимодействие гентингтина с белками транспортных систем, в частности с кинезином, динактином и динеином сети микротрубочек, определяя его роль в антероградном и ретроградном аксональном транспорте. При БГ действие мутации на организм осуществляется в двух направлениях: потеря функций нормального белка, «loss-of-function», и приобретение новых, патологических функций, «gain-of-function». Увеличение числа ЦАГ-повторов ведет к формированию неустойчивой конформации и накоплению конгломератов белка в цитоплазме и ядре клетки. Мутантный белок образует агрегаты со многими белками, вовлекая другие клеточные системы в патологический процесс, а формирующиеся внутриклеточные отложения сами по себе являются токсичными для клетки [260]. Цитотоксичность мутантного гентингтина проявляется нарушением транскрипции, внутриклеточного транспорта, эндоцитоза, поражении митохондрий, синаптической дисфункцией [143]. Наибольшая экспрессия белка отмечается в головном мозге и яичках [9]. В результате гибели нейронов происходит прогрессирующая атрофия структур головного мозга, вначале отмечаемая в полосатом теле и в последующем захватывающая кору больших полушарий [143].

С точки зрения нейрохимии, при БГ отмечается нарушение функционирования различных нейротрансмиттерных систем [129]. Снижение выработки гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата обнаружено в стриатуме, гиппокампе и коре головного мозга, концентрация рецепторов к

глутамату снижена в стриатуме и не изменена в коре головного мозга [129]. В отношении дофаминергической системы была установлена утрата постсинаптических D-1 и D-2 рецепторов в стриатуме, височной и лобной коре при БГ [222]. Экспрессия мускариновых холинорецепторов и ацетилхолинтрансферазы снижена в хвостатом ядре и не изменена в коре головного мозга, уровень серотонина и его метаболита 5-индолуксусной кислоты повышен в бледном шаре (паллидуме), коре больших полушарий и базальных ганглиях [205]. Концентрация нейротрофического фактора BDNF значительно снижена как у больных БГ, так и на животных моделях [71].

Классификация. Носительство гена болезни разделяют на преманифестный (асимптомный) период, когда отсутствуют характерные гиперкинетические двигательные нарушения, и манифестный (симптомный) период (стадию) [9, 131, 143, 228]. Преманифестный период носительства также подразделяют на досимптомный, характеризующийся отсутствием неврологической симптоматики, и продромальный, когда развиваются субклинические когнитивные, двигательные и поведенческие нарушения [9].

Клиническая картина БГ. Манифестацией считают появление типичной двигательной симптоматики, при этом возраст пациента на момент манифестации коррелирует с количеством ЦАГ-повторов [143,144]. Медиана выживаемости после дебюта двигательной симптоматики составляет 18 лет [144].

Принято выделять несколько клинических форм БГ. Кроме «классической» гиперкинетической формы описывают ригидную (ювенильную и позднюю) и психическую форму [9]. Двигательные нарушения при «классической» гиперкинетической форме БГ имеют двухфазную характеристику [188]. Выделяют гиперкинетическую фазу с выраженными симптомами хорей, которая впоследствии переходит в плато и гипокинетическую фазу, характеризующуюся брадикинезией, дистонией, нарушением походки. Гипокинетические нарушения коррелируют с количеством ЦАГ-повторов [274]. Количественная оценка двигательных нарушений проводится с помощью

двигательного раздела (total motor score – TMS) шкалы UHDRS, которая включает оценку движений глаз, рук, речи, дистонии, хореи и походки [147].

Когнитивные нарушения выявляются за несколько лет до манифестации заболевания и характеризуются нарушением исполнительных функций, распознавания эмоций, зрительно-пространственными и психомоторными нарушениями [277]. Поведенческие и психические нарушения при БГ включают апатию, тревожность, раздражительность, депрессию, обсессивно-компульсивные нарушения, психоз [27, 72]. Кроме того для БГ характерна потеря массы тела, обусловленная комплексом факторов, таких как нарушение метаболизма, дисфагия вследствие нарушения глотания, затруднение контроля произвольных движений, социальные проблемы, когнитивные нарушения [9].

Диагностика и лечение. Диагностика основывается на характерной клинической картине, семейном анамнезе и подтверждается результатами молекулярно-генетического исследования [29]. Ключевые диагностические признаки заболевания [205]:

- Двигательные нарушения, характеризующиеся вначале хореей и впоследствии симптомами дистонии и паркинсонизма
- Прогрессирующие когнитивные и поведенческие нарушения
- Депрессия и тревожность

Патогенетическое лечение БГ находится на стадии исследования. Генная терапия в последние годы показала большие успехи в лечении БГ. В частности, в клиническом исследовании IONIS-HTTRX trial (NCT02519036) с помощью интратекального введения генно-инженерной микроРНК – антисмыслового олигонуклеотида удалось добиться значимого снижения концентрации гентингина в головном мозге и уменьшения выраженности клинических проявлений [162].

В качестве симптоматического лечения БГ был исследован ряд препаратов. Тетрабеназин – ингибитор везикулярного транспортера моноаминов, приводящий к снижению уровня допамина, серотонина и других моноаминов в центральной нервной системе (ЦНС). В крупных клинических исследованиях он показал

значимый эффект в лечении хореи [146]. Придопидин – антагонист D2 дофаминовых рецепторов показал заметный эффект в отношении нарушений походки и двигательной симптоматики, но при сравнении с плацебо эффект оказался статистически не значимым [145]. При наличии противопоказаний к применению тетрабеназина для лечения хореи используют нейролептики или высокие дозы клоназепама [9]. Для коррекции когнитивных нарушений применяют ривастигмин, для лечения депрессии актуальны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, для купирования психотических явлений применяют нейролептики [9].

В настоящее время основными направлениями работы с больными БГ и их семьями остается разъяснительная работа, профилактика заболевания путем медико-генетического консультирования, симптоматическое лечение и организация ухода за пациентом [177].

1.2. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона

Зрительные функции. Поражение центрального и периферического отдела зрительного анализатора приводит к снижению зрительных функций при различных наследственных и спорадических нейродегенеративных заболеваниях [117, 138, 165]. Контрастная чувствительность – одна из базовых зрительных функций, определяющая минимальный контраст объекта по отношению к фону, позволяющий различить объект [252]. Снижение Log КЧ – контрастной чувствительности отмечается при амблиопии, глаукоме, диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации [210]. При физиологическом старении, БА, БП снижается контрастная чувствительность, в то время как острота зрения остается высокой [61, 98, 210, 292, 293].

Изучению зрительных функций при БГ посвящены единичные исследования: описаны зрительно-пространственные нарушения [297], в одном исследовании установлено снижение контрастной чувствительности [299], изменений поля зрения не описано. Отмечены неспецифические изменения

цветового зрения [233, 202], изучение цветового зрения количественными методами не проводилось.

Таким образом, факт развития зрительной дисфункции при БГ не подтвержден. Актуальным представляется комплексное изучение зрительных функций при БГ, в том числе контрастная чувствительность и цветового зрения, их связей с клиническими и генетическими характеристиками, оценка возможности использования офтальмологических параметров в качестве биомаркера ранней стадии нейродегенеративного процесса. Биомаркер – это «объективно измеряемый параметр, который можно расценивать как индикатор нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство» [68].

Глазодвигательные нарушения. Движения глаз обеспечивают поиск и стабилизацию изображений объектов внешнего мира на области центральной ямки сетчатки (фовеа), несмотря на передвижения объекта или изменение положения головы человека. Контроль движений глаз осуществляется сложной системой, включающей структуры ствола мозга, мозжечок, базальные ганглии и кору больших полушарий [10]. Результатом работы данной системы является согласованная активация ядер глазодвигательных нервов – глазодвигательного, блокового и отводящего. Глазодвигательные нарушения несут информацию о локализации повреждений, причем при подробном рассмотрении – не только о дисфункции ядер глазодвигательных нервов, но и о структурах, отвечающих за контроль и координацию движений глаз.

Существует несколько вариантов классификации движений глаз. Среди произвольных движений глаз выделяют верзионные, вергентные и дукционные. Среди произвольных движений выделяют дрейф, тремор и саккады [42]. Саккады, или скачки, относят к согласованным движениям глаз, а вергентные движения глаз, тремор и дрейф – к несогласованным. По амплитуде выделяют микродвижения (тремор, дрейф, микросаккады) и макродвижения (саккады, плавные следящие движения, вергентные движения, нистагм) глаз. По функции разделяют движения, стабилизирующие изображение движущегося объекта

(оптокинетический рефлекс), и стабилизирующие изображение при движениях тела (вестибулоокулярный рефлекс). В 2016 г Khazali et al. выделили новый тип движений глаз, представляющий физиологическую моторную синергию, – корректирующие движения, ассоциированные с морганием (blink-associated resetting eye movement) [48].

Глазодвигательные нарушения относятся к числу наиболее ранних проявлений БГ, БП и других нейродегенеративных заболеваний [134, 197, 199, 278]. На манифестной стадии БГ страдают вестибулоокулярный рефлекс, медленные следящие движения глаз и фиксация взора [122, 156]. Вестибулоокулярный рефлекс обеспечивает фиксацию взора и стабильность изображения на сетчатке при движениях головы, он опосредован путями от вестибулярных ядер к ядру отводящего нерва, а также через медиальный продольный пучок к ядрам глазодвигательного и блокового нерва в среднем мозге. При БГ также нарушаются саккады – быстрые движения глаз, в первую очередь, контролируемые саккады. Они замедляются в вертикальном и горизонтальном направлении, увеличивается время задержки – латентность, пациенту труднее их начинать и завершать, развивается несоразмерность – гипометрия саккад, движения глаз выполняются в неполном объеме [66, 123, 226, 256]. Зрительно-моторная дезинтеграция при БГ обнаруживаются задолго до клинической манифестации и проявляется в снижении точности и скорости движений, контролируемых зрением, нарушении определения и коррекции моторных ошибок [301]. Высокая вариабельность латентности, увеличение числа ошибок при выполнении заданий, требующих запоминания, в частности в тесте антисаккад при БГ были установлены с помощью технологии ай-трекинга (eye-tracking) [198, 199, 256, 258]. Исследование глазодвигательных функций объективными методами сопряжено с такими трудностями, как высокие временные и трудозатраты, необходимость работы со специфическим оборудованием для электроокулографии или ай-трекинга. В этой связи наибольшее распространение в клинической практике получила клиническая оценка глазодвигательных функций при БГ, исследование саккад и следящих

движений, были включены в унифицированную шкалу оценки БГ (UHDRS, 1996) [147]. Нарушения глазодвигательных функций, характерные для БГ, обобщены в таблице 1.

Таблица 1 – Типы движений глаз и их нарушения при БГ

Тип движений глаз	Функции	Нарушения при БГ
Фиксации	Удержание изображения неподвижного объекта на области фовеа за счет уменьшения дрейфа и подавления саккад	Прерывание неподдаваемыми саккадами
Следящие движения	Медленные согласованные движения глаз, сопровождают перемещение объекта в поле зрения, удерживая изображение на области фовеа	Снижение скорости, прерывание неподдаваемыми саккадами
Саккады	Быстрые согласованные движения глаз, перемещают изображение интересующего объекта на область фовеа	Нарушение инициации, замедление, ограничение амплитуды
Вергенции	Несогласованные движения глаз, направленные друг к другу (конвергенция) или друг от друга (дивергенция), обеспечивают одновременное расположение изображения объекта в области фовеа обоих глаз	Слабость/отсутствие конвергенции
Вестибуло-окулярный рефлекс	Согласованные движения глаз, удерживающие изображение в области фовеа при движении головы, состоят из медленной и быстрой фазы	Снижение скорости медленной фазы
Оптокинетический рефлекс	Согласованные движения глаз, фиксируют взор на движущихся в одну сторону предметах, состоят из медленной и быстрой фазы	Снижение скорости медленной или быстрой фазы, исчезновение нистагма

Таким образом, глазодвигательные функции у больных на манифестной стадии БГ изучены достаточно подробно за исключением конвергенции, в то время как клиническая оценка глазодвигательных функций у преманифестных носителей не проводилась. В контексте изучения офтальмологических проявлений БГ интерес представляет изучение глазодвигательных функций на преманифестной стадии БГ, исследование конвергенции, а также обнаружение корреляций между состоянием глазодвигательных функций и клиническими и генетическими параметрами.

Структурные изменения сетчатки. Сетчатка и зрительный нерв являются частью ЦНС, в сетчатке располагаются тела трех первых нейронов зрительного анализатора – клетки нейросенсорного эпителия, биполярные клетки и ГКС, формирующие вертикальный путь трансляции сигнала [175]. Между ними располагаются горизонтальные и амакриновые клетки, обеспечивающие горизонтальную передачу сигнала, его модуляцию [167]. СНВС представлен немиелинизированными аксонами ГКС, которые покрываются миелином при выходе из глазного яблока через решетчатую пластинку склеры и формируют зрительный нерв. В последние годы особое внимание уделяется использованию сетчатки в качестве «окна» в ЦНС [136, 169, 155, 219]. Предпосылками к этому являются физиологическая прозрачность оптических сред глаза, малое количество глиальных клеток и отсутствие миелина в сетчатке, а также новые научно-технические возможности – совершенствование технологий прижизненного биоимиджинга, в первую очередь, ОКТ.

Впервые поражение сетчатки при БГ было обнаружено на животной модели БГ: прогрессирующее поражение слоя фоторецепторов у дрозофилы сопровождалось отложением белковых агрегатов и коррелировало с длиной цепи глутаминовых ЦАГ-повторов [217]. Также на модели дрозофилы был установлен механизм защиты палочек и колбочек: антиапоптотический шаперон HSP70 препятствует агрегации гентингина и увеличивает его деградацию протеосомами, что уменьшает гибель фоторецепторов [65]. Некоторые авторы отмечают, что у млекопитающих эффективная деградация гентингина

невозможна вследствие подавления активности протеасом в процессе развития БГ [285]. У трансгенных мышей линий R6/1 и R6/2 описана дегенерация палочек и колбочек, снижение плотности клеток в наружных слоях сетчатки, сопровождающееся отложением агрегатов гентингина и убиквитина [74, 159, 221]. На мышях линии HdhQ150 было показано, что уже на преманифестной стадии БГ сетчатка аккумулирует мутантный белок [187]. По данным общей электроретинографии, на мышинной модели поражение фоторецепторов развивается одновременно с появлением неврологической симптоматики, причем колбочки поражаются раньше и в большей степени, чем палочки [234].

Внутриядерные включения агрегатов гентингина присутствуют во всех слоях сетчатки, включая слой ГКС, внутренний ядерный и слой фоторецепторов. Агрегаты белка отсутствуют в элементах, не относящихся к нервной ткани – пигментном эпителии и хориоидее [234]. На мышинной модели R6/1 в колбочках отмечается полная потеря опсина и нарушение передачи светового импульса – фототрансдукции на 13 неделе жизни [82]. Подобные изменения обнаруживались на мышинной модели R6/2 на более ранних сроках развития, что соответствует более агрессивному течению болезни у этой линии [124, 221]. Снижение концентрации опсина и других белков фототрансдукции, например, трансдуцина, связывают с подавлением их экспрессии, вызванной действием белковых агрегатов гентингина [253]. Кроме того, гентингин нарушает внутриклеточный транспорт опсина из внутреннего во внешний сегмент колбочек, опосредованно взаимодействуя с белками динеином и кинезином [187, 260]. На последующих стадиях происходит ремоделирование, глиоз сетчатки – разрастание мюллеровых клеток, что может рассматриваться как ответ на потерю фоторецепторов [82, 234]. В то же время допаминергические амакриновые клетки остаются при БГ относительно интактными [62].

В гибели нейронов при БГ играет роль не только образование белковых агрегатов, но и дисфункция энергетических систем, эксайтотоксичность, нарушения транскрипции [100, 234, 253]. К механизмам дегенерации сетчатки относят кальций-зависимое увеличение выброса нейротрансмиттеров

фоторецепторами, снижение экспрессии генов, отвечающих за фототрансдукцию, дифференцировку фоторецепторов и образование коннексинов, необходимых для формирования нексусов – щелевых контактов [124, 234]. Особую роль играет нарушение работы системы убиквитина и протеосом: гентингтин образует агрегаты с убиквитином, а протеосомы не способны их разрушить [285]. Также определенное значение в дегенерации фоторецепторов имеет снижение концентрации факторов транскрипции, в частности Pcaf [208].

Нарушение функционирования нейротрансмиттерных систем при БГ также может играть определенную роль в патогенезе дегенерации сетчатки, поскольку ряд нейромедиаторов являются общими для головного мозга и сетчатки. Обобщение функций, локализации и патологических состояний, ассоциированных с дисбалансом в нейротрансмиттерных системах представлено в Таблице 2 [13, 205, 232].

Таблица 2 – Нейротрансмиттеры сетчатки и головного мозга: локализация, функции, заболевания, при которых определяется их дисбаланс

Трансмиттер	Головной мозг		Сетчатка	
	Функция	Заболевания	Клетки	Функция
Глутамат	Возбуждающий медиатор; обучение, память	БГ, БА, эпилепсия, шизофрения	Фоторецепторы, биполярные, ганглиозные, амакриновые клетки	Главный возбуждающий медиатор
ГАМК	Ингибирующий медиатор	БГ, эпилепсия, депрессия, тревожные расстройства	Амакриновые клетки (A10, A13, A17, A19, A20, A22, межплексиформные клетки)	Ингибирующий медиатор
Дофамин	Движения, настроение, зависимости	БГ, БП, шизофрения	Фоторецепторы, биполярные, амакриновые клетки, A18	Нейромодулятор, световая адаптация

Продолжение таблицы 2

Трансмиттер	Головной мозг		Сетчатка	
	Функция	Заболевания	Клетки	Функция
Серотонин	Настроение, память, сон, аппетит, боль	БГ, депрессия	A17 амакриновые клетки	Зрительный процессинг
Оксид азота	Синаптическая пластичность	Инсульт, БА, рассеянный склероз, БП	Амакриновые клетки, биполяры	Модуляция световой адаптации; регуляция тонуса сосудов
Ацетилхолин	Внимание, агрессия, сексуальность, жажда	БГ, БП	Звездчатые амакриновые клетки	Развитие сетчатки, дирекциональная избирательность передачи сигнала от биполяров ганглиозным клеткам
Аденозин	Нейропротектор; сон	Эпилепсия, БП, БА	Амакриновые, ганглиозные клетки	Развитие сетчатки, нейропротекция, регуляция высвобождения возбуждающих трансммиттеров
Кортикотроп ин-рилизинг фактор	Хронический стресс	Нарушения пищевого поведения, тревожные расстройства	Широкополюсны е амакриновые клетки	Медиатор синаптических взаимодействий во внутренних слоях сетчатки

Продолжение таблицы 2

Трансмиттер	Головной мозг		Сетчатка	
	Функция	Заболевания	Клетки	Функция
Вазоактивный интестинальный пептид	Циркадианный ритм	Шизофрения, панические расстройства, БП	Амакриновые клетки	Модулирует систему ГАМК- рецепторов
Нейропептид Y	Аппетит, тревога, стресс	Алкоголизм, нарушения пищевого поведения	Амакриновые клетки	Развитие сетчатки, модуляция высвобождения нейротрансмиттеров , нейропротекция
Соматостатин	Регуляция высвобождения гормонов гипофиза	БА, БП, заболевания аутистического спектра	Амакриновые клетки	Нейромодулятор

Клинических данных, свидетельствующих о поражении сетчатки у пациентов с БГ, немного. При обследовании одного преманифестного носителя БГ были выявлены субнормальные показатели мультифокальной электроретинографии [233]. Исследование структуры сетчатки у 69-летнего пациента с БГ post mortem не обнаружило специфических для БГ агрегатов гентингина и убиквитина в сетчатке, показав сохранность слоя фоторецепторов [159]. Единичные клинические наблюдения не позволяют сделать вывод о наличии или отсутствии ретинальных изменений при БГ.

Таким образом, на ряде биологических моделей накоплено достаточно данных, чтобы говорить о специфическом поражении сетчатки, включающем нарушение образования белков, дегенерацию фоторецепторов и ремоделирование сетчатки, однако клинического подтверждения этих данных при БГ не получено.

ОКТ сетчатки. ОКТ – неинвазивный метод прижизненного исследования биологических тканей, основанный на интерферометрии волн в инфракрасном диапазоне [4]. В течение последних 20 лет количественный анализ ретинальных слоев с помощью ОКТ был произведен в отношении целого ряда наследственных и sporadических неврологических заболеваний. Первое подобное исследование было выполнено в группах пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, такими как оптический нейромиелит и рассеянный склероз в 1999 г. [96]. Высокая диагностическая ценность разработанных ОКТ-критериев определила активное внедрение ОКТ сетчатки в алгоритмы диагностики данных заболеваний [2, 7, 16, 20, 26, 34, 46, 105, 128, 200, 229, 242]: исследование толщины СНВС вошло в рекомендации по диагностике оптикомиелит-ассоциированных расстройств [290]. Нейродегенерация сетчатки обнаружена при умеренном когнитивном снижении, БА и БП, спиноцеребеллярной атаксии, нарушениях мозгового кровообращения, обструктивном апноэ сна, прионовых болезнях и ряде других заболеваний [37, 170, 240, 241, 242, 247].

Особый интерес представляет ОКТ как метод оценки эффективности нейропротекторных фармацевтических препаратов при выполнении клинических исследований [136, 289]. Ценность метода ОКТ в многоцентровых исследованиях определяет высокая повторяемость результатов и высокий индекс согласия специалистов [53, 225, 281, 308]. В отличие от ряда макулярных патологий при нейродегенеративных заболеваниях преобладают диффузные изменения сетчатки, в связи с чем интерес представляет не описательный анализ оптических феноменов на В-скане, а количественное исследование толщины слоев сетчатки. В этой связи предпочтение отдается стандартным протоколам количественного анализа, где оцениваются количественные показатели – толщина сетчатки, слоя ГКС, СНВС.

ОКТ сетчатки при БГ. Первые сведения о дегенерации СНВС по данным ОКТ при БГ были представлены нами в 2014 г. [166]. Впоследствии были опубликованы работы Kersten et al. [202], Andrade et al. [264] и Sevim et al. [244], представившие комплексный анализ ОКТ-параметров сетчатки и хориоидеи в

группах из 8, 26 и 15 пациентов с БГ соответственно. Kersten et al. установили снижение толщины СНВС в височном квадранте перипапиллярной области в отсутствие изменений общей толщины сетчатки [202], Andrade et al. обнаружили снижение толщины хориоидеи в макулярной области, в то время как изменений толщины сетчатки и СНВС выявлено не было [264]. Sevim et al. отметили снижение толщины внутренних слоев сетчатки [244]. Таким образом, ввиду противоречивости и малого количества исследований однозначного представления о дегенерации слоев сетчатки при БГ составить не удастся, крупных исследований, посвященных ОКТ сетчатки при БГ пока не проводилось.

Учитывая отсутствие публикаций по результатам ОКТ сетчатки при БГ на момент начала работы и малое количество опубликованных работ на момент завершения исследования, в целях обоснования применения и определения ограничений и перспектив метода представляем анализ подобных исследований при спорадических нейродегенеративных заболеваниях в клинической практике.

ОКТ сетчатки при БА. БА – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся образованием в ЦНС скоплений бета-амилоида – невритических бляшек и нитей тау-белка – нейрофибриллярных клубков [192, 201]. Ранними жалобами при БА часто оказываются зрительные симптомы, сопровождающиеся такими изменениями в структурах зрительного анализатора, как вакуольная дегенерация ГКС, снижение толщины СНВС, отложение бета-амилоида, снижение кровотока в ретинальных сосудах, атрофия нейронов затылочной коры [15, 17, 35, 149, 191, 195, 196, 248, 263, 309].

По данным ОКТ, на ранних стадиях БА и при умеренном когнитивном синдроме отмечается снижение толщины СНВС в отсутствие изменений поля зрения, прогрессирующее с развитием заболевания [3, 5, 17, 35, 106, 104, 135, 238]. Мета-анализ, включавший 324 глаза пациентов, подтвердил снижение толщины СНВС во всех квадрантах при БА [201].

Статистически значимое снижение макулярного объема [230] и толщины слоя ГКС коррелируют с уровнем деменции [104, 119] при БА, толщина СНВС коррелировала с рядом показателей паттерн-электроретинограммы, в частности, с

амплитудой пика P50-N95 [206], но не с показателями зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) [92]. Преимущественное расположение дефектов поля зрения в нижних квадрантах соотносится с более выраженным снижением толщины СНВС в верхней гемисфере [196]. Снижение толщины хориоидеи при БА обнаруживается как с помощью ОКТ, так и по результатам гистологических исследований [79, 80, 117, 173].

Высказываются различные мнения, объясняющие снижение толщины СНВС при БА [35]. Одно из предположений основано на мультицентричности нейродегенерации при БА, развивающейся одновременно и в коре головного мозга, и в других отделах ЦНС, включая сетчатку. Снижение количества ГКС сопровождается ростом глиальных клеток, отложением бета-амилоида и тау-белка в слоях сетчатки и в зрительном нерве, что аналогично процессам дегенерации кортикальных нейронов [309]. Однако ретинальные отложения бета-амилоида и тау-белка не являются патогномоничными для БА, они обнаруживаются также при возрастной макулярной дегенерации, пигментном ретините и при естественном старении [250].

Вторая гипотеза предполагает вторичное поражение ретинальных нейронов вследствие ретроградной транссинаптической дегенерации в направлении от коленчато-коркового к ретино-коленчатому тракту и антероградной дегенерации в корково-коленчатом пути [151, 103, 160, 183].

Эпидемиологические данные, свидетельствующие о большей распространенности и агрессивном течении глаукомы у больных БА, послужили толчком для развития третьей гипотезы [5, 24, 140, 60]. Значительное сходство патологических процессов отмечается при БА и глаукоме нормального давления в месте выхода зрительного нерва [282]. Градиент давления на уровне решетчатой пластинки определяется разностью внутриглазного давления и ретробульбарного давления цереброспинальной жидкости. Сдвиг градиента вследствие роста внутриглазного давления или снижения давления спинномозговой жидкости ведёт к продавливанию решетчатой пластинки в сторону ретробульбарного пространства и повреждению СНВС. При тяжелой БА отмечается снижение

давления спинномозговой жидкости, что может быть вызвано уменьшением её выработки в сосудистом сплетении желудочков мозга [55]. Вдобавок к возрастной физиологической атрофии, при БА отмечается выраженный фиброз стромы и отложение бета-амилоида, а также иммуноглобулинов и фрагментов системы комплемента на базальной мембране сосудистого сплетения [262], в результате снижается скорость продукции и обновления спинномозговой жидкости [186]. Вероятно, каждый из описанных механизмов – первичной, ретроградной и глаукомной дегенерации ГКС и их аксонов (СНВС) участвует в дегенерации сетчатки при БА.

Таким образом, при БА отмечается явление ретинальной нейродегенерации, схожее с глаукомой. Определяется корреляция ретиномографических параметров и показателей тяжести заболевания – когнитивных тестов.

ОКТ сетчатки при БП. БП – это прогрессирующее мультисистемное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся специфическими двигательными нарушениями и рядом немоторных симптомов, развивающееся вследствие утраты допаминергических нейронов черной субстанции и других зон ЦНС [284]. В сетчатке основными допаминергическими нейронами являются амакриновые клетки подтипа А18 [109]. Они участвуют в передаче импульса в горизонтальном направлении от биполярных клеток к амакриновым клеткам других подтипов и далее к ГКС. При этом недостаток допамина ведёт к нарушениям центрального зрения, снижению цветового зрения и контрастной чувствительности [41, 69, 110]. Допамин также участвует в трофике сетчатки, формировании циркадианных ритмов, росте глаза и процессах апоптоза [85, 111, 294, 300]. При БП описаны такие симптомы, как сухость глаз, двоение, трудности при чтении, нарушение функций зрительного поиска, фиксации и восприятия изображений, сложные зрительные галлюцинации [1, 109, 291, 296].

Первое исследование, посвященное оценке толщины СНВС методом ОКТ при БП, было выполнено в 2004 году [239]. Большинство последующих работ показали снижение толщины СНВС и макулярного объема. В мета-анализе,

включавшем 36 исследований, 1916 пациентов с БП, было установлено, что статистически значимое снижение толщины СНВС и комплекса ГКС определяется при БП во всех квадрантах [235]. Заметим, что при сравнении результатов различных исследований необходимо учитывать то, на каких устройствах они выполнялись. Satue M. и соавт. обследовали 153 пациента с БП на двух различных томографах – Spectralis и Cirrus [246]. Средняя толщина СНВС в группе пациентов с БП была ниже, чем в группе контроля в обоих случаях. Однако, по данным, полученным на приборе Spectralis, толщина сетчатки у пациентов с БП была снижена во всех областях макулярной зоны кроме центральной ямки, в то время как на приборе Cirrus выявлено различие лишь в 3 областях макулярной зоны, в числе которых оказалась область центральной ямки.

При исследовании всех слоев сетчатки [231] было обнаружено, что статистически значимое снижение толщины определяется не только в отношении СНВС, но и в отношении слоя ГКС, внутреннего и наружного плексиформных слоев. Увеличение толщины обнаружено во внутреннем ядерном слое (ядра биполярных клеток, а также амакриновых, горизонтальных и мюллеровых клеток). Замечено, что около половины пациентов с БП имеют межочулярную асимметрию – различную толщину сетчатки в центральной ямке по данным ОКТ, ассоциированную с латерализацией неврологического дефицита [251]. Различий в толщине папилломакулярного пучка по сравнению с группой контроля найдено не было [246]. Обнаружена корреляция между показателями толщины сетчатки и баллами по шкале двигательной независимости (Schwab-England ADL Scale) и унифицированной шкале оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), а также связь между толщиной сетчатки в фовеа и баллом по шкале UPDRS [203]. Корреляции между толщиной внутренних слоев сетчатки и контрастной чувствительностью выявлено не было [98].

У пациентов с синдромом вторичного паркинсонизма были выявлены специфические изменения нейроархитектоники сетчатки [243]. Прогрессирующий надъядерный паралич характеризуется утолщением наружного ядерного слоя, а

мультисистемная атрофия – наружного плексиформного; толщина сетчатки при обоих заболеваниях снижена.

Таким образом, при БП отмечается дегенерация всех слоев сетчатки, коррелирующая с тяжестью заболевания. Очевидно, что аксоны – первая мишень в нейродегенеративном процессе при БП, однако данных о связи между уровнем допамина, состоянием амакриновых клеток и гибелью аксонов ГКС при БП пока недостаточно.

Топография изменений в сетчатке при нейродегенеративных заболеваниях. Для объяснения локализации изменений сетчатки обратимся к современным представлениям о наличии различных путей передачи (потоках) зрительной информации в подкорковых структурах зрительного анализатора [39, 207, 307]. ГКС представляют собой третий нейрон зрительного анализатора, аксоны которого формируют зрительный нерв. Выделяют несколько зрительных путей в зависимости от морфологии и функции ГКС, их формирующих. Парвоцеллюлярный путь берет начало от карликовых или парвоганглионарных ГКС, расположенных в макулярной зоне и представляющих информацию о форме и цвете предмета, обеспечивающих цветное зрение и центральную остроту зрения. Магноцеллюлярный путь берет начало от зонтичных ГКС, имеющих большие рецепторные поля и обеспечивающих восприятие расположения и движения объектов. Менее изученный кониоцеллюлярный путь начинается от самых малых ГКС, его значение связывают с сезонными изменениями настроения и поддержанием постоянства восприятия цвета. Каждый из названных путей имеет свое представительство в латеральном колленчатом теле, где морфологически также можно различить слои парво- магно- и кониоцеллюлярных нейронов. Кроме того, выделяют четвертый – ретино-гипоталамический путь, берущий начало от меланопсин-содержащих ГКС и связанный с супрахиазмальным ядром гипоталамуса. Ему отводят определенную роль в циркадианных процессах.

Истончение комплекса ГКС и СНВС при БА [173] и БП [108] характеризуется различными паттернами изменений. По данным мета-анализа,

включавшего 25 исследований, 887 пациентов, при БА отмечается снижение средней толщины СНВС, максимально выраженное в верхнем и нижнем квадрантах [245]. Также было установлено снижение толщины сетчатки во всех отделах макулярной зоны с максимальным истончением в более периферических отделах, относящихся к магноцеллюлярной системе [245]. Подобный паттерн атрофии клеток отмечают при глаукоме [59, 282], сходство в патогенезе данных заболеваний подтверждают и другие исследования [60, 132, 133, 140].

Результаты оценки толщины СНВС при БП более разнородны и указывают на преимущественное снижение толщины СНВС в височном секторе [132, 239, 244, 275], что больше соответствует атрофии зрительного нерва при митохондриальных заболеваниях, таких как наследственная оптическая невропатия Лебера [38].

Основываясь на сходстве патогенеза БП и БГ, La Morgia et al. предположили, что развитие оптиконеуропатии при БГ может также происходить по типу дегенерации структур парвоцеллюлярной системы с преимущественным поражением ГКС и их отростков, расположенных в макулярной зоне, в противоположность БА и глаукоме [207]. В то же время проведенные ранее функциональные исследования говорят о поражении магноцеллюлярного пути при БГ [299].

Ограничения и перспективы ОКТ в диагностике нейродегенеративных процессов. Достижение высокой диагностической точности метода ОКТ сетчатки в диагностике нейродегенеративных заболеваний возможно только в случае соблюдения определенного алгоритма исследований [136]. Первый этап включает выявление сопутствующей офтальмологической патологии, к которой относятся как оптически значимые факторы – катаракта, деструкция стекловидного тела, так и заболевания, повреждающие слой ГКС и СНВС – глаукома, миопия с изменениями на глазном дне, застойный диск, неврит зрительного нерва и ряд других заболеваний [155]. Для этого необходим тщательный сбор анамнеза и наличие в кабинете или внедрение в прибор минимума диагностических средств – щелевой лампы, тонометра, рефрактометра.

Второй этап – контроль качества полученных изображений [58, 114, 141]. Низкая интенсивность сигнала, некорректный выбор зоны исследования, тремор у пациента могут значительно исказить результат. Актуальность проблемы стандартизации количественных ОКТ-исследований подтверждается созданием рекомендаций по количественным ОКТ-исследованиям, представленных участниками консорциума IMSVISUAL в 2016 г. [272].

Перспективы применения метода в диагностике нейродегенеративных процессов на ранней стадии связаны, с одной стороны, с развитием технологий – внедрением приборов ОКТ сверхвысокого разрешения, позволяющих изучать структуру сетчатки на клеточном и субклеточном уровне, повышением качества отображения глубже лежащих слоёв – изучением роли хориоидеи в процессах гибели нейронов. С другой стороны, важно совершенствовать дизайн исследований: проведение исследований в группах пациентов с разной тяжестью заболевания и клиническими фенотипами, носителей генов наследственных болезней нервной системы поможет в изучении ранних доклинических стадий нейродегенеративных заболеваний. Уникальной моделью для подобных исследований служит БГ, при которой можно верифицировать биомаркеры облигатной доклинической стадии нейродегенерации. Результаты исследования сетчатки методом ОКТ при БГ представлены в единичных публикациях и не полностью согласуются между собой. Исключительные преимущества БГ как модели для верификации биомаркеров ранней стадии нейродегенерации и недостаточный объем знаний о состоянии сетчатки глаза при БГ определяют актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Поражение коркового отдела зрительного анализатора при БГ. Нарушение метаболизма глюкозы [115, 180], снижение толщины коры головного мозга в области зрительных центров [227] и атрофия затылочной доли [67, 218] определяются при БГ уже на преманифестной стадии. Снижение объема затылочной доли обнаруживается за 15 лет до клинической манифестации БГ и прогрессирует с развитием заболевания [75, 220]. По данным структурной МРТ, в затылочной доле уменьшается объем как серого, так и белого вещества

[161, 302, 303]. По данным функциональной МРТ, изменение активности в затылочной доле при БГ обнаруживается как в состоянии покоя, так и при активной познавательной деятельности [54, 154].

ЗВП – метод исследования электрических потенциалов, возникающих в головном мозге в ответ на световой раздражитель, при котором потенциалы регистрируют на поверхности кожи головы, как при электроэнцефалографии. С помощью ЗВП оценивают проведение импульса по структурам зрительного пути от сетчатки до корковых центров. При БГ амплитуда ЗВП снижена [116, 139] и коррелирует с тяжестью и длительностью течения заболевания [116], что может быть связано с дегенерацией проводящих путей. В то же время, проспективное исследование, включавшее оценку ЗВП у больных БГ и здоровых пациентов группы контроля на протяжении двух лет, не показало статистически значимых отличий между группами [121]. Процессам передачи и обработки зрительной информации на доклинической стадии БГ посвящены комбинированные исследования ЗВП и зрительной категоризации по методу “flanker test” – опознание направления целевого стимула (стрелки) в присутствии дистракторов – периферических стимулов-стрелок. В одной работе авторы показали умеренное снижение процессинга зрительной информации [266], в другой – отсутствие нарушений по сравнению с группой контроля [212].

Изменения ретинальных сосудов. Нарушения церебральной микроциркуляции играют важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [163, 194]. Нарушение гематоэнцефалического барьера приводит к повреждению нейронов, синаптической дисфункции, разрушению нейронных сетей и усугублению нейродегенерации [194, 269]. Одна из проблем в изучении данного вопроса состоит в сложности визуализации интракраниальных микрососудов.

Сосуды сетчатки и головного мозга имеют общее происхождение, структуру, сходные механизмы функционирования и регуляции. В частности, концевые отделы артериол не анастомозируют, имеется гематоэнцефалический или гематоретинальный барьер [249]. Легкодоступные для визуализации сосуды

сетчатки представляют собой уникальное «окно» для наблюдения церебральной микроциркуляции.

В настоящее время применяется качественный и количественный анализ ретинальных изображений [33, 36]. Качественное выявление признаков ретинопатии позволило установить ретинальные факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения [236]. Разработка методов количественного анализа изображений позволила объективно оценить диаметр, кривизну, распределение, параметры ветвления ретинальных сосудов, в совокупности характеризующие «оптимальность» и «эффективность» ретинальной сосудистой сети [182].

Изучению ретинальной сосудистой сети при нейродегенеративных заболеваниях в последние годы уделяется большое внимание. При БА описано сужение венул и повышение индекса кривизны сосудов сетчатки [182, 237]. Мета-анализ 10 исследований показал нарушения диаметра, ветвления и кривизны ретинальных сосудов на фундус-изображениях у пациентов с деменцией [273].

Интракраниальная гемодинамика страдает на ранних стадиях развития БГ вследствие отложений мутантного гентингина в эндотелии микрососудов головного и спинного мозга [148, 261] и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [76, 153]. При этом происходит повышение плотности сосудистой стенки [193] и уменьшение диаметра сосудов [76]. Следует отметить, что данные результаты были получены в исследованиях *post mortem* и в эксперименте. Интерес представляет прижизненное наблюдение за состоянием микрососудистого русла при БГ. Наиболее доступными для изучения являются ретинальные микрососуды, состояние которых у пациентов с БГ не изучалось.

Зрительные галлюцинации. Зрительные галлюцинации – это зрительные переживания, возникающие в отсутствие зрительного стимула [137]. Простые зрительные галлюцинации – это зрительные галлюцинации, не имеющие сложной формы, такие как вспышки (фотопсии), точки, линии, завитки, и узоры, такие как решетки или плитки [73]. Сложные зрительные галлюцинации – это зрительные галлюцинации, состоящие из сложных зрительных образов, например, различных

предметов, животных, рисунков и др. [171]. Для того чтобы отнести переживания пациента к сложным зрительным галлюцинациям врачу не требуется знать офтальмологический статус пациента. Для дифференциации же простых зрительных галлюцинаций и зрительных иллюзий, связанных с объективно существующими глазными заболеваниями и состояниями, офтальмологическое обследование необходимо.

Клиника психоза развивается у 11% больных БГ [276]. Изучению зрительных галлюцинаций при БГ отдельного внимания не уделялось, при исследовании психиатрических симптомов БГ их частота оценивалась в 4,5% [224]. Учитывая отрицательное влияние галлюцинаций на качество жизни пациентов и возможность их коррекции у пациентов с БГ [113], отсутствие полноценной информации по данному вопросу делает актуальным изучение зрительных галлюцинаций при БГ. Необходимость участия офтальмолога в разработке этой темы продиктована сложностью интерпретации неврологом и психиатром простых зрительных галлюцинаций и риска гипо- и гипердиагностики.

Таким образом, ряд экспериментальных исследований на моделях БГ указывает на вовлеченность органа зрения в патологический процесс при БГ. В то же время клинических данных, описывающих специфику офтальмологического статуса при БГ, крайне мало, комплексных исследований, посвященных анализу офтальмологических проявлений БГ, не проводилось. Это определяет актуальность проведения комплексного клинического исследования, посвященного выявлению офтальмологических симптомов и синдромов, характеризующих разные стадии БГ.

1.3. Заключение по обзору литературы

На основании изучения источников можно сформулировать следующие положения:

1. Совершенствование ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Поиск биомаркеров ранней стадии нейродегенеративного процесса сопряжен с объективными трудностями в планировании исследований в группах со спорадическими нейродегенеративными заболеваниями. Уникальным «модельным» заболеванием для подобных исследований служит БГ, при которой можно доподлинно установить доклиническую стадию болезни на основании молекулярно-генетического исследования.

2. Изменения структур и функций зрительного анализатора, являющегося частью ЦНС, могут быть связаны с течением нейродегенеративного процесса при БГ. Очевидно, что при БГ в сетчатке глаза разворачиваются те же механизмы поражения нейронов, что и в головном мозге. Наряду с другими анатомическими образованиями, зрительная кора и проводящие пути поражаются нейродегенеративным процессом задолго до клинической манифестации заболевания, что сопровождается нарушением глазодвигательных функций и зрительного восприятия. Развитие зрительных галлюцинаций при БГ является малоизученным феноменом, исследование которого требует участия офтальмолога.

3. Учитывая малое количество клинических и экспериментальных исследований, посвященных офтальмологическим проявлениям БГ, отсутствие комплексных исследований офтальмологического статуса при БГ, можно предположить, что известный спектр симптомов еще далеко не полный. Снижение контрастной чувствительности, описанное в единичных публикациях, требует подтверждения и количественной оценки. Не оценивались изменения цветоразличения. Исследование сетчатки методом ОКТ при БГ было впервые предпринято нашим коллективом в 2014 г., последующие результаты

исследований зарубежных коллег получены в малых группах и не полностью согласуются между собой.

4. Интерес представляет оценка диагностической ценности офтальмологических параметров в качестве биомаркеров ранней стадии нейродегенерации. Поиск биомаркеров нейродегенерации на примере преманифестной стадии носительства гена БГ представляется наиболее методологически корректным подходом к решению данной задачи. Перспективной представляется оценка диагностической ценности толщины слоев сетчатки, порогов цветовой и контрастной чувствительности.

5. При проведении офтальмологического обследования следует учитывать клинические проявления нейродегенеративных заболеваний, в частности специфические моторные и когнитивные нарушения при БГ. Для практической работы необходимо разработать комплекс методов исследования, адекватных состоянию пациента и задачам обследования. Комплекс исследований должен выявлять ценные диагностические биомаркеры ранней стадии заболевания, маркеры тяжести болезни и быть выполнимым в условиях гиперкинезов и когнитивного дефицита у пациентов на манифестной стадии БГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Критерии включения

Работа основана на изучении результатов клинических, инструментальных и молекулярно-генетических исследований 91 пациента в возрасте от 20 до 59 лет. По дизайну исследование наблюдательное одномоментное поперечное (кросс-секционное) по типу «случай-контроль». Клинические и инструментальные офтальмологические исследования проведены на клинической базе кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России – отделении офтальмологии ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России (директор – к.м.н. С.В. Романов), неврологическое обследование проводилось совместно с доцентом кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России к.м.н., доцентом С.В. Копишинской. Молекулярно-генетические исследования выполнены в ФГБНУ «Медико-Генетический Научный Центр» (руководитель лаборатории ДНК-диагностики – д.б.н., профессор А.В. Поляков). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, все участники подписали информированное согласие перед выполнением исследований. Процедуры исследования проводились амбулаторно.

Критерии включения и исключения. В исследовании участвовали 3 группы пациентов – 1 целевая группа, состоявшая из пациентов на манифестной стадии БГ, 2 целевая группа, состоявшая из преманифестных носителей гена БГ, и группа контроля, состоявшая из здоровых добровольцев. Критерием включения в целевые группы было молекулярно-генетическое подтверждение носительства патологической экспансии в гене гентингина. В 1 целевую группу включали пациентов с установленным диагнозом манифестной стадии БГ. Для 2 группы критерием преманифестной стадии считали отсутствие характерной неврологической симптоматики, балл по шкале TMS-UHDRS менее 5. Критерием включения в группу контроля было отсутствие значимой офтальмологической и

неврологической патологии, известных наследственных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний у родителей по данным наследственного анамнеза.

Критерии исключения. Офтальмологические критерии: наилучшая корригированная острота зрения ниже 0,8, аметропия и астигматизм средней и высокой степени, внутриглазное давление более 22 мм рт. ст. или разница между глазами более 2 мм рт. ст., отношение вертикального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва $>0,5$ по данным ОКТ, любое значимое помутнение оптических сред на момент обследования, наличие в анамнезе или по данным обследования последствий травм и оперативных вмешательств (в том числе лазерных) на органе зрения, таких заболеваний, как глаукома, подозрение на глаукому, псевдоэксфолиативный синдром, синдром пигментной дисперсии, возрастная макулярная дегенерация и другие формы центральных ретинальных дистрофий и дегенераций, ретинальных сосудистых окклюзий, ишемической и других форм оптиконеуропатии, иных глазных заболеваний, способных повлиять на результаты исследования, использование глазных капель.

Неврологические и общесоматические критерии исключения: для группы контроля – балл по шкале оценки когнитивных функций Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 26, для всех пациентов – наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и других системных заболеваний с поражением органа зрения, приём наркотических средств, хроническое употребление алкоголя, прием гормональных лекарственных препаратов, антигипертензивных и сахароснижающих средств.

Пациентам рекомендовалось исключить физические нагрузки и прием кофеин-содержащих продуктов за 2 часа до обследования. К критериям исключения также относили возраст пациентов моложе 18 и старше 59 лет, фазу менструации в день исследования для женщин, систолическое артериальное давление за пределами 110-125 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление за пределами 75-85 мм рт. ст., по данным сфигмоманометрии в начале

обследования. Пациенты с очаговой патологией головного мозга по данным компьютерной томографии или МРТ головного мозга исключались из исследования.

2.2. Офтальмологическое обследование

Выбор методов исследования структур глаза, а также зрительных и глазодвигательных функций проводился с учетом следующих факторов. Низкая распространенность изучаемого заболевания и малое количество исследований, посвященных его офтальмологическим проявлениям, в сочетании с высокой актуальностью темы определяет необходимость получения результатов, доступных для интерпретации и сравнения, как для отечественных, так и для зарубежных исследователей [21]. В этой связи предпочтение отдавалось методикам, широко применяемым в исследованиях, посвященных другим нейродегенеративным заболеваниям (БА, БП и другие), а также оригинальным методикам со стандартизированной процедурой исследования (количественное исследование цветоощущения). Быстрая утомляемость, невозможность длительной (более нескольких секунд) фиксации головы в одном положении вследствие хореи, когнитивный дефицит у пациентов с БГ требовали выбора методик, не требующих длительной стабильной зрительной фиксации в течение одной серии испытаний. Практическая клиническая ориентированность настоящей работы и достаточный материал по данным электрофизиологических методов исследования способствовали выбору наиболее доступных в клинической практике методов исследования. С целью стандартизации условий все серии офтальмологических исследований проводились в одном и том же помещении с искусственным освещением в дневное время с 10 до 14 ч.

Исследование остроты зрения без коррекции и с коррекцией проводилось по таблице Сивцева – Головина с использованием набора диагностических линз. Клиническая рефракция оценивалась методом авторефрактометрии на авторефрактометре Unicos URK-700. Биомикроскопия, офтальмоскопия

проводились на щелевой лампе CSO SL 980 с помощью набора асферических линз Volk.

Исследование аномалий цветового зрения. Исследование цветового зрения традиционно проводят с помощью псевдоизохроматических таблиц (таблицы Е.Б. Рабкина, Ишихары, Фельхагена и другие), аномалоскопии и панельных тестов на ранжировку цветов (панели Фарнsworthа, Лантони). В настоящем исследовании качественную оценку цветового зрения проводили по таблицам Е.Б. Рабкина, в зависимости от количества нечитаемых таблиц выделяли три степени дисхроматопсии: легкую (1-9 таблиц), среднюю (10-15 таблиц) и тяжелую (16 и более таблиц).

Определение порогов цветоразличения. С целью количественного определения порога цветоразличения разработаны различные компьютерные программы, в частности цветовая статическая кампиметрия, созданная А.М. Шамшиновой и соавт., а также ряд авторских программ, ориентированных на конкретные исследовательские задачи [42]. При этом получаемая количественная характеристика дифференциального порога цветоразличения зависит от выбранной цветовой модели виртуальной среды, наиболее часто используются цветовые модели RGB, YCbCr, CIE Lab, HSV, HSL [112].

Для определения порогов цветоразличения на базе WEB-платформы platform.Arway.ru нами была создана «Программа для исследования цветового зрения», реализующая метод компьютерной кампиметрии. Данная WEB-платформа была ранее разработана профессором С.А. Полевой, заведующей отделом нейрофизиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Приволжского исследовательского медицинского университета, для создания протоколов психофизиологических исследований [28, 120, 283].

Исследование выполнялось в условиях бинокулярности с расстояния 1 м. Параметры стимула и фона программировали в соответствии с цветовой моделью HSL, являющейся наиболее близкой к восприятию цвета человеком и интуитивно понятной [142]. HSL (от англ. Hue, Saturation, Lightness) – это цветовая модель, в которой цвет определяется тремя параметрами – оттенком (Hue), насыщенностью

(Saturation) и яркостью (Lightness). Насыщенность и яркость стимулов были заданными постоянными, переменными являлись оттенок и форма стимула. Стимул представлял монохромное цветное пятно в форме геометрических фигур (Рисунок 1), оттенок стимула и фона задавался в градусах согласно цветовой модели HSL (Рисунок 2).



Рисунок 1 – Пример задания по обнаружению стимула в ходе исследования цветового зрения с помощью разработанной программы

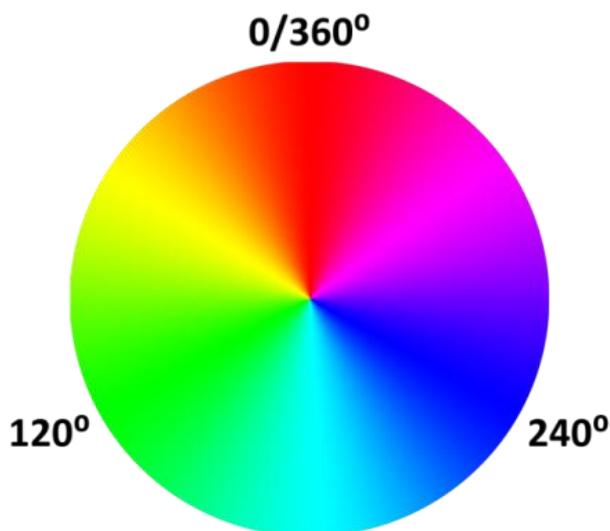


Рисунок 2 – Круговая диаграмма демонстрирует соответствие воспринимаемых глазом оттенков цвета (hue, $H \in \{0^\circ, 360^\circ\}$) их положению в цветовой модели HSL. Красный – $0/360^\circ$, зеленый 120° , синий – 240°

Алгоритм исследования включал 11 заданий по поиску стимула. Первое задание служило для объяснения, второе считали пробным, далее в случайном порядке производились испытания по различению оттенков красного ($350^\circ, 0^\circ, 10^\circ$), зеленого ($110^\circ, 120^\circ, 130^\circ$) и синего цветов ($230^\circ, 240^\circ, 250^\circ$). Пациенту

давалась установка определить форму цветового пятна. В начале задания оттенок фона и пятна были одинаковыми, нажатием мыши испытуемый управлял цветом пятна, изменяя его оттенок каждым нажатием на 1° до тех пор, пока не обнаружит стимул. При обнаружении стимула пациент называл форму пятна вслух и указывал нажатием мыши или пальцем на экране (при двигательных нарушениях), находя соответствие с фигурой-эталонем на экране (Рисунок 1). Регистрировалось количество ошибок в определении формы пятна при назывании и нажатии. Разницу между оттенком стимула и фона, при которой пациент определял форму пятна, считали дифференциальным порогом цветоразличения. Для анализа использовали наибольшее из 3 значений порогов цветоразличения для оттенков соответствующего цвета.

Все исследования контрастной чувствительности и цветового зрения проводили до расширения зрачка в одном помещении в фотопических условиях при искусственном освещении с использованием LCD монитора с диагональю экрана 17 дюймов при неизменных настройках яркости (100%) и контрастности (100%).

Исследование поля зрения. Выполнялась статическая периметрия на компьютерном периметре Humphrey Field Analyzer II, Carl Zeiss Meditec Inc. по пороговой стратегии. Использовали алгоритм SITA-Standard 30-2: 176 точек в пределах центральных 30° , длительность предъявления 100 мс, белый стимул, освещенность фона 31,5 асб. Достоверность исследования оценивали по доле потерь фиксации, количеству ложноположительных и ложноотрицательных ответов. Для анализа применяли периметрические индексы MD (mean deviation), характеризующий среднее снижение светочувствительности, и PSD (pattern standard deviation), отражающий выраженность локальных дефектов.

Исследование контрастной чувствительности. Известные методы исследования контрастной чувствительности можно разделить на две группы. К первой относятся методы, использующие синусоидальные решетки с определенной пространственной частотой, в частности таблицы Ардена, визоконтрастопериметрия [42], оценка пространственной контрастной

чувствительности с помощью компьютерных программ [23]. Ко второй группе относят методы исследования с использованием опто типов, такие как таблицы Пелли-Робсона, Марса, компьютерная программа Freiburg Vision Test (FrACT) [42, 68]. Для первой группы методов расчет контраста проводят по формуле Михельсона, в то время как для второй группы наиболее подходящим является определение контраста по Веберу (C_w). Контраст по Веберу – это отношение разницы яркости объекта (L_t) и фона (L_b) к яркости фона ($C_w = (L_b - L_t) / L_b$). Контрастная чувствительность – значение, обратное порогу контрастной чувствительности. Для статистического анализа в большинстве методик (таблицы Пелли-Робсона и Марса, программа FrACT) используют логарифм контрастной чувствительности “log КЧ”, значения которого имеют нормальное распределение.

В настоящем исследовании оценку контрастной чувствительности проводили с помощью свободно распространяемой компьютерной программы Freiburg Vision Test (FrACT), версия 3.9.3 [64], признанной информативной и чувствительной методикой исследования контрастной чувствительности при нейродегенеративных заболеваниях [279]. Компьютерная программа “Freiburg Visual Acuity Test” была создана в 1985 г. с целью автоматизации и стандартизации исследования остроты зрения и контрастной чувствительности. Программа, свободно представленная в сети Интернет с 1996 г., за 20 лет применения получила широкое признание как метод стандартизированного исследования контрастной чувствительности [68].

Подготовка проводилась согласно руководству пользователя (<http://michaelbach.de/fract/>), в настройках устанавливали контраст опто типа 100%, темный стимул на светлом фоне, диаметр стимула 50 угловых минут. Расчет контраста компьютерная программа проводит по формуле Веберу (C_w), контрастная чувствительность – значение, обратное порогу контрастной чувствительности. Порог контрастной чувствительности рассчитывался программой автоматически на основе алгоритма «best PEST» (Best Parameter Estimation by Sequential Testing) [211]. Для анализа использовалось значение логарифма контрастной чувствительности ($\log \text{КЧ} = \log(1/C_w)$). Исследование

выполняли монокулярно с расстояния 1,5 м. Протокол исследования контрастной чувствительности включал представление на экране оптотопа – кольца Ландольта неизменного диаметра, но различного контраста по отношению к фону в одном из 8 положений (Рисунок 3). Испытуемый указывал направление разрыва кольца нажатием клавиши на клавиатуре или словесно, всего протокол включал 18 испытаний, проводившихся после обучения.

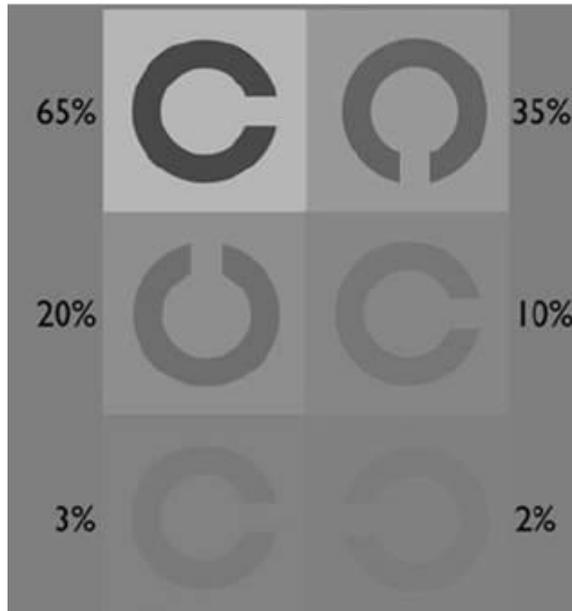


Рисунок 3 – Изображения колец Ландольта различной контрастности, предъявляемые испытуемому в ходе исследования. На рисунке приводятся значения контраста изображений по Веберу

Бинокулярное зрение. Характер зрения исследовали с помощью 4-точечного теста Уорса, дифференцируя бинокулярный, монокулярный или одновременный характер зрения.

Глазодвигательные функции и зрачковые реакции. Оценивали прямую и содружественную реакцию зрачка на свет, а также реакцию на аккомодацию и конвергенцию. Проводили исследование положения, подвижности, отклонения глазных яблок, исследование саккад и медленных следящих движений. Отмечали наличие вынужденного поворота или наклона головы. Подвижность глазных яблок исследовали монокулярно в 9 диагностических позициях взора, отклонение определяли бинокулярно по Гиршбергу.

Исследование конвергенции. Клиническое исследование конвергенции проводилось бинокулярно с учетом рекомендаций Scheiman M., et al., сравнивших в своем исследовании различные методики оценки конвергенции в группах пациентов с клинической недостаточностью конвергенции и пациентов с сохранной конвергенцией [189]. Исследование проводили при искусственном освещении, использовали аккомодационный тест-объект и линейку. Тест-объектом служила шариковая ручка с аппликацией в виде буквы размера 12 пт. Ближайшую точку конвергенции (в см) определяли, медленно приближая объект к носу пациента. Расстояние от переносицы до объекта, на котором у пациента возникало двоение или объективно определялось отклонение глазного яблока, считали ближайшей точкой конвергенции. Исследование повторяли трижды, фиксировали среднее значение. Критерием клинической недостаточности конвергенции, согласно имеющимся нормативным значениям для взрослых, считали расстояние до ближайшей точки конвергенции более 5 см [95, 189].

Исследование медленных следящих движений глаз. Исследование медленных следящих движений глаз и саккад проводилось в соответствии с двигательной шкалой UNDRS в условиях одинаковой стабильной освещенности (искусственный свет) в одно и то же время суток (12-13 часов).

Пациенту в условиях бинокулярности предлагалось следить за небольшим движущимся объектом (пальцем исследователя), плавно перемещаемым на расстоянии около 80 см от испытуемого в диапазоне 20-30 градусов со скоростью не более 10 градусов в секунду, что соответствует перемещению объекта на расстояние около 40 см за 3 секунды. Названный диапазон обусловлен тем, что меньшая амплитуда не позволяет оценить объем движений, а большая может вызвать установочный нистагм. Наблюдения повторялись трижды в вертикальном и трижды в горизонтальном направлении. При проверке вертикальных движений при взгляде вниз врач удерживал приподнятыми верхние веки пациента. Вертикальные и горизонтальные движения оценивались отдельно по следующей шкале:

0 = полные плавные (нормальные)

- 1 = толчкообразные движения
- 2 = прерывистые движения в полном объёме
- 3 = ограничение движений
- 4 = движения отсутствуют

Дополнительно отмечалось возникновение диплопии.

Исследование саккад. Пациенту в условиях бинокулярности предлагалось переводить взгляд в сторону звукового сигнала – щелчка пальцев, который подавался на том же расстоянии и с той же амплитудой, что для исследования следящих движений. Оценивались инициация, объем, или точность, и скорость саккад. У здорового человека саккады характеризуются быстрым и точным переводом взгляда на объект, задержка – латентность практически не определима без специальных регистрирующих устройств, поскольку рефрактерный период саккад составляет в среднем около 70 мс. Наблюдения повторялись трижды в вертикальном и трижды в горизонтальном направлении с темпом около 1 Гц. Инициация саккад в вертикальном и горизонтальном направлении оценивалась отдельно по следующей шкале:

- 0 = нормальная
- 1 = увеличение только латентности
- 2 = начинается подавляемое моргание или подавляемые движения головой
- 3 = неподдаваемые движения головой
- 4 = невозможно инициировать саккады

Скорость и объем саккад в вертикальном и горизонтальном направлении оценивалась отдельно по следующей шкале:

- 0 = нормальная скорость, полный объем
- 1 = лёгкое замедление
- 2 = умеренное замедление
- 3 = значительное замедление, полный объём
- 4 = неполный объём (гипометрия)

При выполнении статистического анализа результатов исследования глазодвигательных функций проводили анализ отдельно по каждому элементу

обследования, принимая балл равный 0 за отсутствие нарушений, а 1-4 балла за наличие нарушений [305].

ОКТ сетчатки, хориоидеи и области диска зрительного нерва. Все ОКТ-исследования структур сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва выполнялись на спектральном оптическом томографе RTVue-100, Optovue Inc, Fremont, CA, USA в дневное время, в интервале с 12 до 14 ч. Первичным элементом анализа (в программах обработки данных) и синтеза (при создании изображения поперечного среза ткани) в оптическом когерентном томографе является осевое изображение – А-скан. В используемом приборе длина излучаемой световой волны 830 нм, осевое разрешение А-сканов около 5 мкм, скорость их регистрации 26000 в секунду. При планировании исследования и описании результатов учитывались рекомендации APOSTEL по количественному анализу данных ОКТ-исследований [272].

При работе на оптическом когерентном томографе дополнительно проводили хронометраж работы с пациентом на приборе в минутах с помощью стандартной компьютерной программы «Дата и время».

Толщину хориоидеи измеряли на вертикальном и горизонтальном сканах сетчатки, проходящих через центральную ямку, полученных в режиме Cross Line (Рисунок 4). Данный протокол представляет 2 ортогонально ориентированных скана шириной 6 мм, каждый из которых получен путем усреднения 16 В-сканов. Технология “enhanced depth imaging” в приборе не реализована.

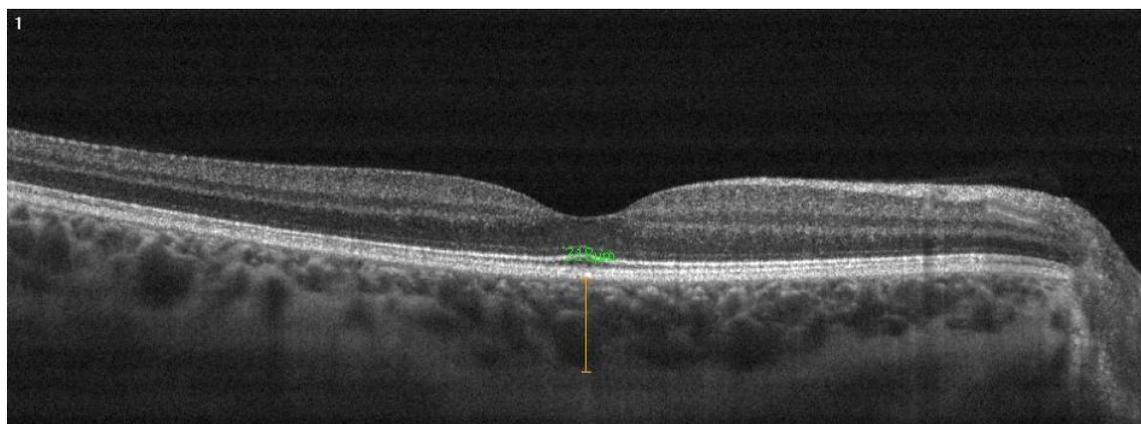


Рисунок 4 – Измерение толщины хориоидеи субфовеально, протокол Cross Line

Измерения проводили в ручном режиме (Measuring tools, Distance), определяя расстояние от наружного края гиперрефлективного слоя пигментного эпителия сетчатки до внутренней границы склеры (Рисунок 5) субфовеально [117, 119]. Значение субфовеальной толщины хориоидеи получали как среднее между данными измерений на вертикальном и горизонтальном сканах [40].

С помощью протокола EMM5 исследовали толщину сетчатки в макулярной области в пределах круга диаметром 5 мм. Результаты включали толщину сетчатки в 9 областях: в центральной области диаметром 1 мм и в секторах, формируемых внутренним и наружным кольцами диаметром 3 и 5 мм соответственно, и разделенных на четыре части (Рисунок 6).

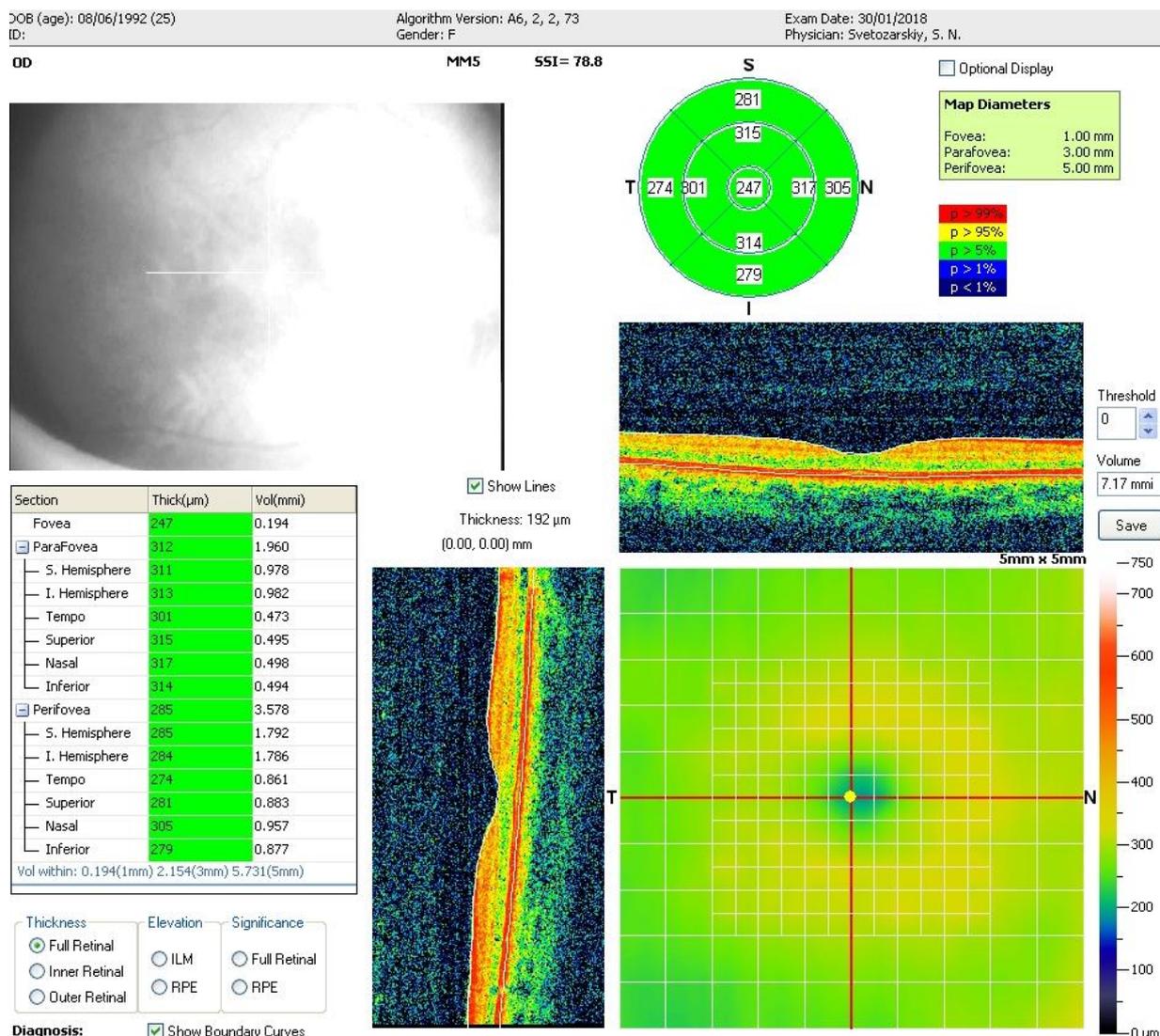


Рисунок 5 – Протокол исследования толщины сетчатки в области макулы EMM5 представляет анализ толщины сетчатки в 9 секторах

Толщину СНВС оценивали с помощью протоколов ONH и 3DDisc (RNFL Thickness Analysis), получали данные о толщине СНВС перипапиллярной области, ограниченной кругом диаметром 3,46 мм. При последующем анализе учитывали среднюю толщину и толщину в 4 квадрантах (секторах): верхнем, назальном, нижнем, височном (Рисунок 6).

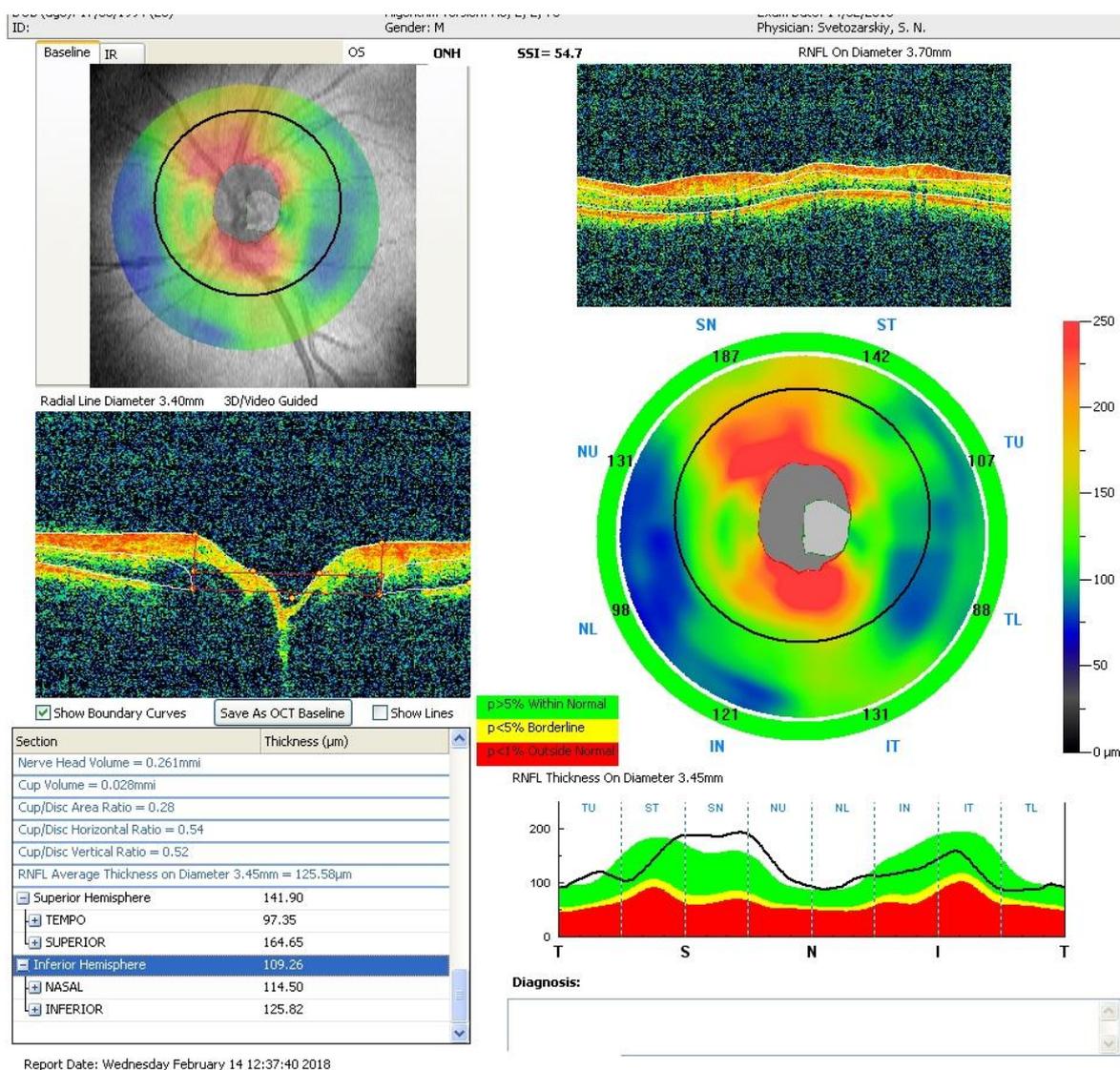


Рисунок 6 – Протокол исследования области диска зрительного нерва ONH включает оценку экскавации и СНВС

Состояние ГКС изучали с помощью протокола GCC (ganglion cell complex), при анализе учитывали параметр средней толщины комплекса ГКС (GCCavg) (Рисунок 7).

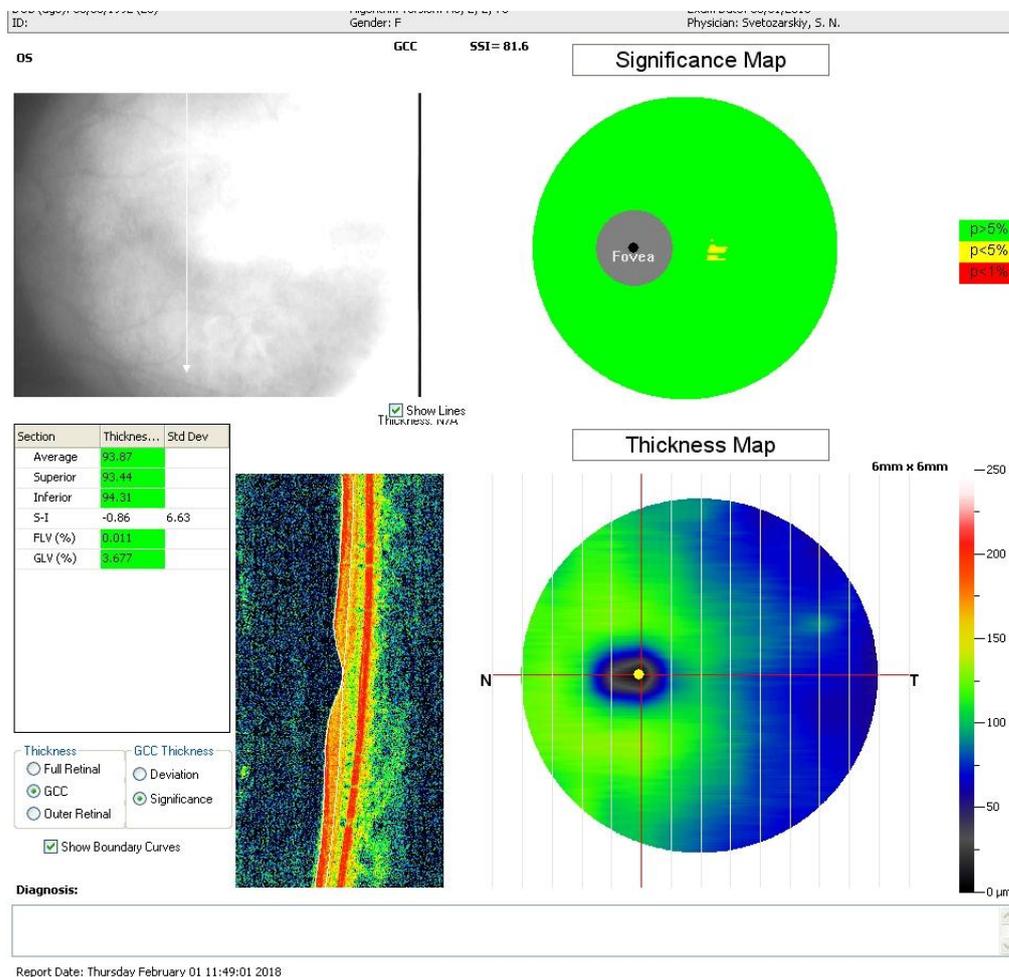


Рисунок 7 – Протокол исследования толщины комплекса ГКС в области макулы GCC представляет анализ толщины комплекса и карту отклонений

Данный протокол извлекает данные из 15 вертикально и 1 горизонтально ориентированного скана шириной 6 мм (Рисунок 8) путем автоматической сегментации изображения с выделением комплекса ГКС, включающего СНВС, ГКС и внутренний плексиформный слой (Рисунок 9) [174]. Поскольку протокол не представляет количественного анализа толщины комплекса ГКС в зависимости от удаленности от фовеа, мы дополнительно проводили оценку карты «significance map», представляющей отклонение полученного значения от базы

нормативных значений, заложенной в приборе. Выделяли парафовеальную потерю ГКС, перифовеальную и неспецифическую.

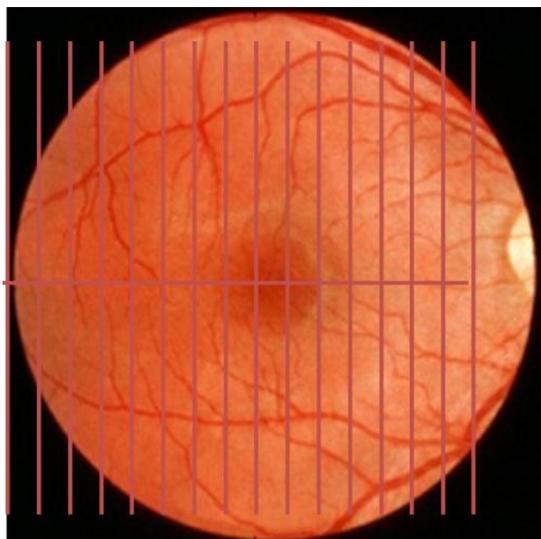


Рисунок 8 – Проекция сканов, выполняемых в протоколе GCC на фотографию глазного дна

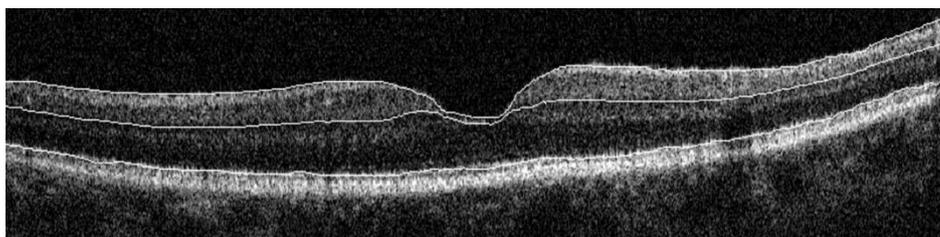


Рисунок 9 – Пример сегментации В-скана при выделении комплекса ГКС в протоколе GCC

Снимки, полученные при индексе силы сигнала (SSI) менее 50 или при наличии артефактов (саккады, неправильная фокусировка прибора на центре диска зрительного нерва и др.) в любом из протоколов, исключались из исследования.

Исследование микрососудистого русла сетчатки. Исследование микрососудистого русла сетчатки проводилось путем анализа изображений глазного дна методом калибromетрии сосудов сетчатки с определением артериовенозного коэффициента (АВК), также вычисляли индекс кривизны сосудов. Изображения структур глазного дна получали методом фоторегистрации на фундус камере Zeiss Visucam 500 в режиме съемки 45°. Фотосъемка

проводилась в условиях медикаментозного мидриаза, выполняли по крайней мере 2 снимка каждого глаза, с помощью фиксационной метки в центр изображения выводили в одном случае диск зрительного нерва, во втором – область центральной ямки. Качество изображений оценивалось в баллах по шкале от 1 до 4 [101, 216].

1 балл, «высокое качество»: диск зрительного нерва освещен достаточно и равномерно, изображение диска зрительного нерва высокой резкости, ясно визуализируются мелкие сосуды вблизи фовеальной аваскулярной зоны и вблизи края диска зрительного нерва, снимок можно оценить легко и уверенно.

2 балла, «среднее качество»: диск зрительного нерва освещен неравномерно, затенение не более 20%, мелкие сосуды вблизи фовеальной аваскулярной зоны и вблизи края диска зрительного нерва визуализируются неотчетливо, снимок можно оценить уверенно.

3 балла, «низкое качество»: диск зрительного нерва освещен недостаточно, затенение 20-33,3%, мелкие сосуды вблизи фовеальной аваскулярной зоны и вблизи края диска зрительного нерва не визуализируются, оценка снимка выполняется легко и однозначно, снимок можно оценить с трудом.

4 балла, «нечитаемый снимок»: адекватно оценить снимок невозможно.

Изображения, оцененные в 3-4 балла, выбраковывались сразу при их получении, что требовало повторения фотосъемки до получения изображений необходимого качества.

Изображения необходимого качества оценивались качественно и количественно. Качественная субъективная оценка проводилась на предмет наличия признаков ретинопатии (геморрагии, аневризмы, «твердый» или «мягкий» экссудат, отек сетчатки), аномалий строения диска зрительного нерва, признаков оптиконейропатии (стушеванность, отек, гиперемия, побледнение диска зрительного нерва) [181].

Программное обеспечение анализа изображений. Для обработки изображений использовали свободно распространяемую в сети Интернет (<http://rsb.info.nih.gov/nih-image>) программу ImageJ (ImageJ version 1.62,

разработчик - U.S. National Institutes of Health). Данная программа обеспечивает измерение расстояний в пикселях, к настоящему времени накоплен богатый опыт ее применения в отечественной [36] и зарубежной офтальмологии [102, 184]. Работа в программе проводилась в соответствии с прилагаемым руководством пользователя (<http://rsb.info.nih.gov/nih-image>) и опытом ранее проведенных исследований. АВК и индекс кривизны сосудов – величины безразмерные, в этой связи клиническая рефракция и увеличение изображений фундус камерой не учитывались. Для анализа использовали изображения глазного дна правого глаза ввиду высокой корреляции показателей правого и левого глаза [47].

Определение АВК. Измерение диаметра сосудов проводили на снимке, центрированном на диск зрительного нерва, при увеличении изображения до 150%, с помощью функции «прямая линия», заложенной в программе. Измерение выполняли на участке сосуда, отстоящем от края диска зрительного нерва на 0,5-1 диаметр диска зрительного нерва. Для оценки каждого сосуда выполнялось по 5 измерений таким образом, чтобы линии не соприкасались и не перекрывали друг друга (Рисунок 10).

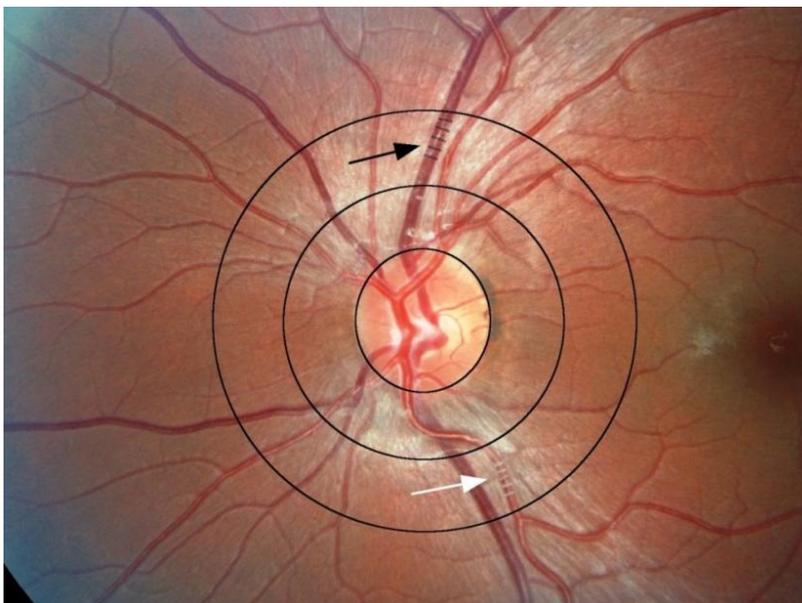


Рисунок 10 – На рисунке представлен пример обработки изображения глазного дна носителя гена БГ на преманифестной стадии в программе ImageJ с серией измерений диаметра наиболее крупной вены (указана черной стрелкой) и наиболее крупной артериолы (указана белой стрелкой)

Для расчетов использовали среднее арифметическое из пяти полученных значений. Учитывая, что в данной зоне проходит несколько ветвей артериол и венул, для получения значений эквивалента центральной артерии сетчатки и эквивалента центральной вены сетчатки применяли известную формулу Knudtson–Parr–Hubbard [251]. Данная формула позволяет вычислить диаметр центрального сосудистого ствола (центральной артерии и вены сетчатки) исходя из диаметра 6 наиболее крупных артериол и венул, расположенных в зоне 0,5-1 диаметр зрительного нерва от края диска зрительного нерва.

Формула для расчета эквивалента центральной артерии сетчатки:

$$W_{c1} = 0,88 \times (W_a^2 + W_b^2)^{1/2}$$

Формула для расчета эквивалента центральной вены сетчатки:

$$W_{c2} = 0,95 \times (W_a^2 + W_b^2)^{1/2},$$

где W_{c1} – эквивалент центральной артерии сетчатки,

W_{c2} – эквивалент центральной вены сетчатки,

W_a – диаметр наиболее узкой из 6 наиболее крупных артериол и венул, расположенных в зоне 0,5-1 диаметр зрительного нерва от края диска зрительного нерва,

W_b – диаметр наиболее широкой из 6 наиболее крупных артериол и венул, расположенных в зоне 0,5-1 диаметр зрительного нерва от края диска зрительного нерва.

Для получения значений АВК рассчитывали отношение эквивалента центральной артерии сетчатки к эквиваленту центральной вены сетчатки:

$$ABK = W_{c1} / W_{c2}$$

Определение индекса кривизны сосудов. Определение индекса кривизны сосудов – индекса тау (τ) проводили по известной методике [179, 184]. Анализировали изображение, центрированное на области фовеа. С помощью функции «окружность» на снимке формировали окружность диаметром 10 диаметров диска зрительного нерва с центром в области выхода сосудистого пучка. Далее формировали линии, соответствующие ходу артериол и венул нижней и верхней темпоральной сосудистой аркады. Началом линии во всех

случаях служил край диска зрительного нерва, окончанием – окружность. После формирования кривой создавали прямую, соединяющую начало и конец кривой (Рисунок 11). Индекс кривизны сосудов вычисляли путем деления длины кривой на длину прямой. Данный индекс тау вычисляли отдельно для венозной и артериальной аркады.

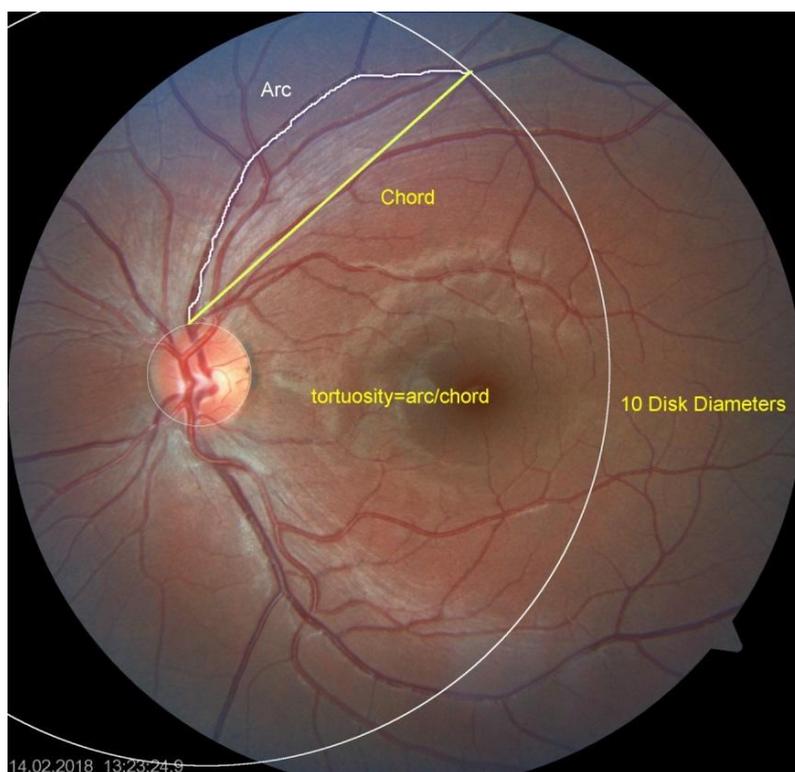


Рисунок 11 – На рисунке представлен пример обработки изображения глазного дна носителя гена БГ на преманифестной стадии в программе ImageJ. Индекс кривизны сосудов (tortuosity) определяется как отношение длины кривой, соответствующей ходу венулы (arc), к длине прямой (chord), соединяющей начало и конец кривой

2.3. Неврологическое обследование

Неврологическое обследование проводилось совместно с членом Европейской сети по изучению БГ к.м.н., доцентом Копишинской С.В. и включало сбор анамнеза жизни и заболевания, наследственного анамнеза, формирование родословной, клиническое исследование нервной системы. Для

включения в группу контроля здоровым добровольцам выполняли оценку когнитивных нарушений по шкале MMSE. MMSE представляет опросник, включающий 30 пунктов и посвященный скрининговой оценке когнитивных функций.

В целевых группах проводилось обследование по двигательной шкале Унифицированной шкалы оценки БГ (UHDRS - Unified Huntington`s Disease Rating Scale) и определение длительности течения заболевания. Балл по двигательной шкале UHDRS может колебаться от 0 до 128, максимальное значение соответствует наибольшему неврологическому дефициту. Длительность заболевания считали с момента клинической манифестации – появления характерных двигательных симптомов.

Молекулярно-генетические исследования. Все обследуемые пациенты из целевых групп прошли исследование ДНК на наличие мутации в гене гентингина (НТТ) в виде патологической экспансии ЦАГ-повторов в гене гентингина (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия). У каждого пациента оценивали количество ЦАГ-повторов в данном гене. Наличие мутации с количеством повторов более 36 служило критерием включения в целевые группы.

Нейровизуализация. До начала исследования на этапах установления диагноза всем пациентам с БГ выполнялась МРТ, либо мультиспиральная компьютерная томография головного мозга. Ни у одного пациента не было обнаружено очаговой патологии проводящих путей и коркового отдела зрительного анализатора или смежных структур. В результате ни один пациент не был исключен на основании данного критерия.

Исследование зрительных галлюцинаций. Существует ряд специфических методик для исследования зрительных галлюцинаций, к ним относят опросники North East Visual Hallucinations Interview (NEVHI) [50], Queen State Visual Hallucinations Interview (QSVHI) [304], Institute of Psychiatry Visual Hallucination Interview (IPVHI) [259], Appraisals and reactions to visual hallucinations (ARVHI) [150], Psychotic Symptoms Rating Scale – Visual Hallucinations

(PSYRATS-VH) [87]. Анализ различных свойств этих и других опросников показал, что наиболее полным, универсальным и достоверным опросником является NEVHI [63].

Северо-западный опросник зрительных галлюцинаций NEVHI был создан в 2008 г. Mosimann U. et al. [50] для исследования зрительных галлюцинаций у пожилых людей, успешно применялся у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, в частности при БП и деменции с тельцами Леви [56, 93, 223]. В настоящем исследовании опросник русифицирован и применен впервые в отечественной практике.

Опросник NEVHI состоит из трех частей. По результатам первой части опросника составлялось представление о том, относятся ли зрительные переживания пациента к галлюцинациям и, если относятся, то к простым или к сложным. Основанием для суждения служили определения данных понятий. По результатам второй части опросника определялись индивидуальные временные параметры галлюцинаций: время начала, длительность, частота и давность последних эпизодов. Время начала соотносилось со временем манифестации у пациентов с БГ, длительность и частота с тяжестью заболевания. По результатам третьей части опросника определяли эмоциональный, когнитивный и поведенческий аспекты галлюцинаций. Длительность опроса составляла порядка 2 минут для пациентов, не имевших зрительных галлюцинаций, и 8-10 минут для тех, кто переживал подобные явления.

В отсутствие русскоязычного перевода опросник применялся в переводе автора диссертации, представленном ниже.

Часть 1. Скрининг на наличие зрительных галлюцинаций и оценка их признаков.

Введение для пациента: «Иногда некоторые люди видят то, что не видят окружающие. Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы «да» или «нет». Затем задавались вопросы первой части:

1. Бывает ли у Вас ощущение, что глаза «шутят» с Вами, устраивают Вам «розыгрыши»?

2. Видели ли Вы когда-нибудь то, что другие люди не могут видеть?
3. Испытывали ли Вы когда-нибудь зрительные галлюцинации?
4. Бывали ли у Вас когда-нибудь другие зрительные ощущения?

На каждый ответ «да» пациенту предлагалось описать в деталях, что именно он видел. Когда пациент заканчивал описание, задавались уточняющие вопросы: какой цвет, форму, образ имело изображение, двигалось ли оно. Все ответы пациента записывались.

Для пациентов, не переживавших зрительных галлюцинаций, интервью заканчивалось первым блоком вопросов. Пациентам со зрительными галлюцинациями предлагалось продолжить опрос. Если пациент соглашался с термином «зрительные галлюцинации», то далее использовался он, если отвергался, то он заменялся на «зрительные ощущения».

Часть 2. Временные параметры галлюцинаций.

Введение для пациента: «Следующие вопросы касаются зрительных галлюцинаций (ощущений), которые Вы описывали». Далее задавались вопросы второй части опросника, к которым предлагалось несколько вариантов ответа:

1. Когда Вы впервые видели подобные зрительные галлюцинации (подобные зрительные ощущения)?

Предлагаемые ответы: неделю / месяц / несколько месяцев / год / более года назад

2. Как долго они обычно длятся?

Предлагаемые ответы: около минуты / от минуты до часа / 1-2 часа / более 2 часов, но не постоянно / все время

3. Когда в последний раз Вы видели зрительные галлюцинации (подобные зрительные ощущения)?

Предлагаемые ответы: в течение последних суток / 2-6 дней назад / 1-4 недели назад / 1-11 месяцев назад / прошел год и более

4. Как часто Вы видели галлюцинации (подобные зрительные ощущения) в течение последнего месяца?

Предлагаемые ответы: ежедневно / каждую неделю / каждые две недели / один раз за месяц / ни разу

На этом интервью для пациентов, не отмечавших галлюцинаций в течение последнего месяца или отмечавших один эпизод за месяц, заканчивалось. Для остальных пациентов опрос продолжался.

Часть 3. Эмоциональный, когнитивный и поведенческий аспекты повторяющихся зрительных галлюцинаций.

Введение для пациента: «Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы «никогда» (0), «редко» (1), «довольно часто» (2), «очень часто» (3) или «всегда» (4)». Далее задавались вопросы третьей части опросника.

1. Как часто зрительные галлюцинации (ощущения) были красивыми?
2. Как часто зрительные галлюцинации (ощущения) были приятными?
3. Как часто зрительные галлюцинации (ощущения) Вас раздражали?
4. Как часто зрительные галлюцинации (ощущения) пугали Вас?
5. Как часто Вы могли контролировать начало, наступление зрительных галлюцинаций (зрительных ощущений)?
6. Как часто Вы могли контролировать окончание зрительных галлюцинаций (зрительных ощущений)?
7. Как часто Вы могли контролировать содержание зрительных галлюцинаций (зрительных ощущений)?
8. В то время, когда Вы видели их, как часто Вы понимали, что видите то, чего не видят другие, то есть галлюцинации?
9. В то время, когда Вы видели их, как часто Вы участвовали в них?

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Science for Windows, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$, где M - среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Нормальность распределения

оценивали с помощью графиков квантилей (Q-Q plots, Quantile-Quantile plots) и критерия Шапиро-Уилка.

Сравнение полученных показателей, представленных непрерывными переменными, в 3 исследуемых группах выполнялось в 2 этапа. Для проверки значимости различий в трех исследуемых группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При выявлении значимых различий с помощью ANOVA выполняли попарные апостериорные сравнения. Проверку значимости различий в двух выборках проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Категориальные бинарные переменные (пол, наличие или отсутствие симптома) представляли в виде четырехпольных таблиц. Если ожидаемое число в любой из клеток четырехпольной таблицы было больше или равно 5 или равно 0, данные сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, в противном случае использовали точный критерий Фишера. Если ожидаемое число в любой из клеток было меньше 10, применяли поправку Йейтса для критерия Хи-квадрат Пирсона.

Связи между параметрами зрительных функций, структурными показателями и клинико-генетическими характеристиками исследовали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении сопоставляемых показателей. В тексте упоминали статистически значимые корреляции, силу связи классифицировали по шкале Чеддока. При поиске корреляций с длительностью заболевания и баллом по двигательной шкале UHDRS анализировали только данные пациентов с манифестной БГ.

С целью определения диагностической ценности офтальмологических параметров для дифференцирования преманифестных носителей БГ от группы контроля выполняли построение характеристических ROC-кривых (от англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) для параметров, показавших значимые различия при сравнении преманифестных носителей БГ и группы контроля. Для каждого параметра рассчитывали площадь под кривой (area under curve, AUC). Определения абсолютного значения параметра, имеющего оптимальное соотношение чувствительности и

специфичности, или «точки отсечения», не проводили в связи с необходимостью выявить принципиально перспективные биомаркеры доклинической нейродегенерации на примере преманифестной БГ. Поскольку между показателями правого и левого глаза пациентов присутствовала статистически значимая корреляция, анализ выполнялся только по данным правого глаза каждого пациента. Принятый уровень значимости 5%, $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

Целью данной главы явилось изучение структур органа зрения, зрительных функций и визуального восприятия по сравнению с группой контроля, а также изучение связей офтальмологических, неврологических и генетических параметров при БГ.

3.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Согласно критериям включения, было обследовано 94 пациента: 34 пациента на манифестной стадии БГ, 29 преманифестных носителей гена БГ и 31 доброволец контрольной группы. По результатам обследования из первой группы были исключены 3 пациента с БГ: 2 в связи с перенесенной радиальной кератотомией, 1 в связи с наличием сахарного диабета 2 типа.

В результате, анализу были подвергнуты данные 60 пациентов (120 глаз) целевых групп и 31 добровольца (62 глаза) группы контроля в возрасте от 18 до 56 лет (Таблица 3). Из числа пациентов с подтверждённой мутацией в гене гентингина 29 носителей находились на преманифестной стадии, 31 – на манифестной стадии БГ. Количество ЦАГ-повторов в гене гентингина 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.

Таблица 3. Характеристика исследуемых групп

	Преманифестные носители гена БГ (N=29)	Манифестная стадия БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)
Возраст, лет	$30,63 \pm 4,62$	$42,60 \pm 10,20$	$37,3 \pm 10,8$
Мужчины/ Женщины	13/16	17/14	15/16

Разницы по возрасту и гендерному распределению при сравнении исследуемых групп с контролем не обнаружено. Между манифестными пациентами и преманифестными носителями обнаружена разница в возрасте ($p=0,001$), объяснимая последовательным развитием стадий заболевания.

3.2. Зрительные функции

Пациенты исследуемых групп не отличались по остроте зрения, уровню внутриглазного давления и данным рефракции (Таблица 4). При оценке характера зрения с помощью четырехточечного теста Уорса бинокулярное зрение определялось у всех обследуемых.

Таблица 4 – Базовые клинические характеристики исследуемых групп

	Преманифестные носители (N=29)	Манифестная стадия БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)	p (ANOVA)*
Наилучшая корригированная острота зрения	1,0±0,0	1,0±0,02	1,01±0,09	0,260
Внутриглазное давление, мм рт. ст.	18,9±1,4	19,5±1,8	19,3±1,5	0,945
Клиническая рефракция	-0,095±0,957	-0,565±0,843	-0,42±1,20	0,760

* - уровень значимости p для однофакторного дисперсионного анализа

Статическая периметрия. При прохождении статической периметрии достоверных результатов не удалось добиться ни у одного пациента на манифестной стадии БГ в связи двигательными нарушениями. При оценке поля

зрения методом кинетической периметрии не было выявлено гемианопсий и иных грубых дефектов поля зрения. У преманифестных носителей гена БГ периметрические индексы PSD и MD значимо не отличались от группы контроля (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнение периметрических индексов преманифестных носителей и добровольцев контрольной группы

Параметр	Преманифестные носители гена БГ (N=29)	Группа контроля (N=31)	p*
MD	-2,32±4,31	-0,56±3,48	0,13
PSD	2,82±3,83	1,65±2,49	0,24

* - уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок

Контрастная чувствительность и цветовое зрение. При исследовании цветоощущения по таблицам Е.Б. Рабкина, все участники правильно прочитали таблицы I и II, что говорит о достаточной когнитивной сохранности обследуемых. Пациенты с БГ допускали большее количество ошибок при прочтении таблиц Рабкина (Таблица 6), однако дисперсионный анализ не обнаружил значимых различий. Все пациенты являлись трихроматами, часть пациентов основной группы имели аномальную трихромазию, относящуюся к дисхроматопсии легкой степени. Ни в одном случае дисхроматопсию нельзя было классифицировать как врожденную аномалию цветовосприятия.

Количественное исследование цветового зрения позволило определить изменения, не выявляемые с помощью псевдоизохроматических таблиц. Дифференциальные пороги цветоразличения в группах носителей гена БГ и больных БГ были выше, чем в контрольной в оттенках красного, зеленого и синего цветов (Таблица 6). Внутри основной группы не найдено значимых различий между манифестными пациентами и преманифестными носителями, в то же время прослеживалась тенденция к повышению порогов цветоразличения после клинической манифестации БГ. Логарифм контрастной чувствительности в группе носителей и у больных БГ был ниже, чем в группе контроля, при этом у

пациентов на манифестной стадии БГ отмечалось заметное, но статистически не значимое угнетение функции контрастной чувствительности по сравнению с преманифестными носителями.

Таблица 6 - Логарифм контрастной чувствительности и пороги цветоразличения в исследуемых группах

Параметр	Носители (N=29)	Манифестные больные БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)	p^1	p^2	p^3	p^4
Log КЧ	1,785 ±0,166	1,646 ±0,227	2,005 ±0,141	<0,001 *	0,002	<0,001 *	0,075
Количество ошибок по таблицам Рабкина	0,429 ±0,676	1,26 ±1,36	0,194 ±0,577	0,067	-	-	-
Порог различения оттенков красного (⁰)	7,81 ±1,54	8,87 ±2,18	6,74 +1,21	<0,001 *	<0,001 *	<0,001 *	0,204
Порог различения оттенков зеленого (⁰)	11,24±4,33	12,74±4,75	8,74+3,23	<0,001*	0,001*	<0,001*	0,837
Порог различения оттенков синего (⁰)	7,62±2,20	7,91±2,71	5,03+0,983	<0,001*	<0,001*	<0,001*	1,0

p^1 – уровень значимости для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

p^2 – уровень значимости для сравнения групп носителей гена БГ и контроля

p^3 – уровень значимости для сравнения групп манифестной БГ и контроля

p^4 – уровень значимости для сравнения групп носителей гена БГ и манифестной БГ

* - уровень значимости $p < 0,05$

Логарифм контрастной чувствительности был обратно связан с количеством ЦАГ-повторов ($r = -0,627$; $p=0,001$, Рисунок 12). Пороги цветоразличения в оттенках зеленого ($r=0,489$; $p=0,003$) и синего ($r=0,416$; $p=0,014$) цветов коррелировали с количеством баллов по двигательной шкале UHDRS.

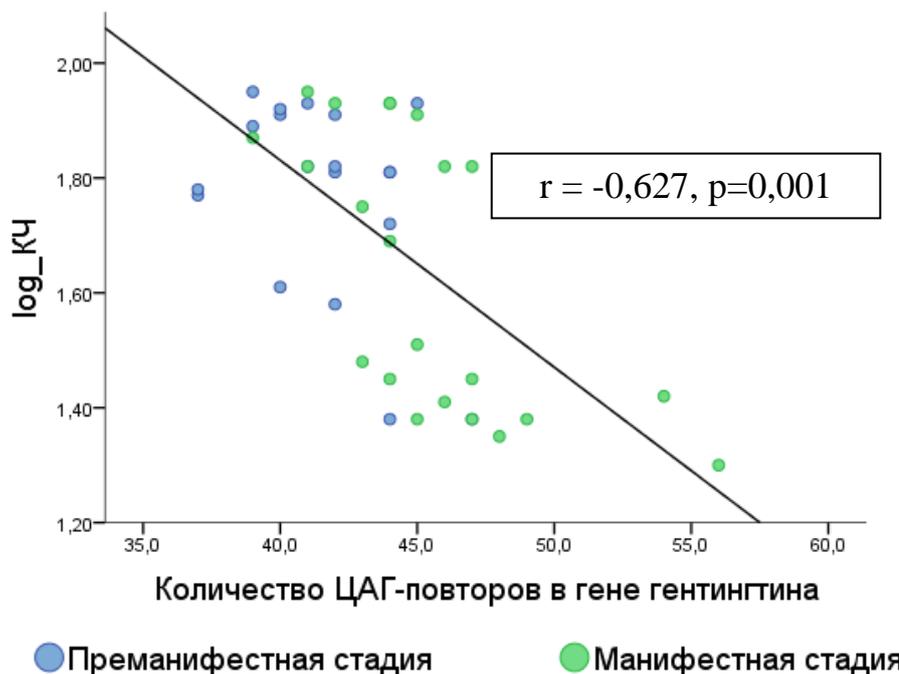


Рисунок 12 – Диаграмма демонстрирует отрицательную корреляцию между количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина и логарифмом контрастной чувствительности при БГ. Преманифестные носители имеют более высокие показатели логарифма контрастной чувствительности

Обсуждение результатов исследования зрительных функций. Развитие БГ не приводит к снижению остроты зрения и не сопровождается отклонением уровня внутриглазного давления. Грубых дефектов поля зрения на манифестной стадии БГ не определялось, на преманифестной стадии изменения периметрических индексов отсутствовали. Это определяет низкую информативность статической периметрии в дифференцировании ранней стадии нейродегенерации на примере БГ.

Результаты исследования впервые показали, что на ранних этапах развития БГ – в группе преманифестных носителей – нарушается цветное зрение и

снижается контрастная чувствительность. На манифестной стадии заболевания определяется более низкая контрастная чувствительность по сравнению с преманифестными носителями. Повышение порогов цветоразличения в оттенках красного, зеленого и синего цветов при БГ коррелирует с тяжестью двигательных нарушений по шкале UHDRS. Установлено, что снижение контрастной чувствительности при БГ определяется не только при исследовании с помощью синусоидальных решеток [299], но и с помощью опто типов различного контраста, что значительно упрощает методику исследования. Впервые обнаружена связь между контрастной чувствительностью и количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина.

Нарушения цветового зрения отмечаются на стадии мягкого когнитивного снижения и прогрессируют при БА, тесты на различение цветов рассматриваются как биомаркер ранней стадии БА [270]. Значения порогов цветоразличения при БП коррелируют с двигательными нарушениями, что связывают с общностью патогенеза двигательных и сенсорных нарушений [90]. Результаты исследования цветового зрения при БГ показали сходство с изменениями, описанными при БА и БП: нарушение дифференцировки цветов происходит уже на преманифестной стадии, предвосхищая развитие характерных двигательных нарушений. Кроме того, на манифестной стадии имеется корреляция сенсорных и моторных нарушений, указывающая на одновременное протекание процессов нейродегенерации в различных отделах ЦНС.

Для объяснения механизмов нарушения цветового зрения при БГ обратимся к современным представлениям о нейрофизиологии цветового зрения. Первый нейрон зрительного анализатора, воспринимающий цвет стимула – колбочка. На экспериментальных моделях БГ описано преимущественное поражение колбочек [234], что само по себе может вызывать снижение цветовой чувствительности. Кроме того дисбаланс в дофаминергической системе при БГ может отражаться на функциональном состоянии сетчатки и, в первую очередь, колбочек [271]. Модуляция информации о цвете происходит на последующих уровнях зрительного анализатора, то есть на уровне биполярных, ганглиозных

клеток, первичных зрительных центров. Согласно теории о двух параллельных потоках, формирующих сенсорный вход в первичную зрительную кору, в области вторичной зрительной коры зрительная информация разделяется на дорсальный – пространственный, и вентральный – предметный пути [39]. Первый путь обрабатывает сигналы о расположении и перемещении предметов в пространстве (система «Где?») и преимущественно связан с магноцеллюлярной системой, получающей импульсы от больших ганглиозных клеток, расположенных на периферии сетчатки. Дорсальный путь оканчивается в задней теменной коре, обеспечивающей выполнение запланированных движений. Второй – вентральный путь (система «Что?») анализирует информацию о форме и цвете предметов. Вентральный путь оканчивается в нижневисочной коре, которая опосредует узнавание предметов через ряд функциональных связей с гиппокампом и другими структурами, участвующими в механизмах памяти [214]. При БГ значимые нарушения церебральной гемодинамики и атрофия коры в нижневисочной области отмечаются уже на доклинической стадии [78], в частности атрофия язычной извилины и веретенообразной извилины, опосредующей распознавание лиц [267, 286], в то же время первичная зрительная кора остается сохранной [267]. Это может быть причиной дисфункции вентрального пути и раннего снижения цветовой чувствительности, выявленной нами на преманифестной стадии БГ.

Снижение контрастной чувствительности описано при БА [172, 209, 292, 294] и БП [152, 293]. Прогрессирование от мягкого когнитивного снижения к БА сопровождается снижением контрастной чувствительности [292] и снижением толщины сетчатки в макулярной зоне [294]. При БП снижение контрастной чувствительности коррелирует с большей тяжестью когнитивных нарушений [152], сопровождается нарушением фиксации взора и рассматривается в качестве маркера тяжести немоторных нарушений при БП [293]. При БГ описано снижение контрастной чувствительности у манифестных пациентов [299]. Наши результаты подтверждают, что снижение контрастной чувствительности характерно для манифестной стадии заболевания, снижение контрастной чувствительности у преманифестных носителей выявлено нами впервые. В отличие от оценки

контрастной чувствительности с помощью синусоидальных решеток различной пространственной частоты [299], исследование контрастной чувствительности с помощью опто типов показало связь логарифма контрастной чувствительности с количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина. Известно, что увеличение количества ЦАГ-повторов приводит к более раннему и тяжелому течению БГ, в первую очередь двигательных и психиатрических расстройств [11, 176, 177]. Полученные нами данные впервые указывают на связь генетической характеристики пациентов с тяжестью зрительной дисфункции.

Для объяснения причин снижения контрастной чувствительности при БГ следует уточнить, что она зависит как от оптических факторов, так и от функционирования сетей нервных клеток. С точки зрения оптики, контрастная чувствительность связана с частотно-контрастной характеристикой глаза как объектива, определяемой, в первую очередь, диаметром зрачка [57]. С точки зрения функционирования проводящих путей, контрастная чувствительность опосредована множеством зрительных каналов, селективных в отношении той или иной пространственной частоты [86]. При обследовании больных и носителей гена БГ мы не обнаружили нарушений зрачковых реакций, ширина зрачка во всех случаях была расценена как физиологическая. Таким образом, грубых нарушений со стороны частотно-контрастной характеристики органа зрения отмечено не было. Вероятно, снижение контрастной чувствительности при БГ опосредовано нарушением функционирования проводящих путей и корковых центров, подвергающихся нейродегенерации наряду с другими структурами ЦНС.

Более выраженное нарушение цветового зрения по сравнению с контрастной чувствительностью на ранней стадии нейродегенерации свидетельствует в пользу гипотезы Morgia et al. о преимущественно «парвоцеллюлярном» паттерне нейродегенерации при БГ [207], особенно на ранней стадии заболевания. Данная последовательность объясняется экспериментальными данными, указывающими на более раннее поражение отложениями гентингина колбочек, отвечающих за цветоразличение, чем палочек при прогрессировании БГ [234]. Раннее нарушение цветового зрения

определяет высокую диагностическую ценность количественной оценки цветоразличения в дифференцировании ранней стадии нейродегенерации.

3.3. Зрительные галлюцинации

Зрительные галлюцинации при БГ изучали с помощью Северо-западного опросника зрительных галлюцинаций NEVNI, ответы сопоставлялись с наличием офтальмологических предпосылок к подобным симптомам. На вопросы первой части опросника все преманифестные носители и пациенты группы контроля ответили отрицательно. Положительные ответы были получены от 5 пациентов на манифестной стадии БГ, однако после офтальмологического обследования результаты 2 пациентов были расценены как ложноположительные, т.к. симптомы были связаны с отслойкой задней гиалоидной мембраны (Таблица 7).

Таблица 7 – Количество положительных ответов на вопросы первой части анкеты NEVNI в исследуемых группах

Вопрос анкеты	Преманифестные носители БГ (N=29)	Манифестная стадия БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)	p*
Глаза устраивают «шутки»	0	0	0	-
Видели то, что другие люди не могли видеть	0	1	0	-
Испытывали зрительные галлюцинации	0	0	0	-
Другие зрительные ощущения	0	2	0	-
Всего	0	3	0	0,076

* - уровень значимости для точного критерия Фишера при сравнении пациентов на манифестной БГ и контроля

Таким образом, на основании сопоставления офтальмологических данных ложноположительный результат опросника был выявлен в 2 из 5 случаев положительных ответов, что говорит о необходимости офтальмологической валидации результатов применения опросника. Статистически значимая разница при сравнении частоты положительных ответов в группе больных БГ и в группе контроля отсутствовала.

Из трех пациентов, переживавших зрительные галлюцинации, 2 переживали простые галлюцинации, 1 – сложные, 2 отмечали развитие галлюцинаций еженедельно (Таблица 8). Во всех случаях давность первых галлюцинаций составила более года, длительность эпизодов не превышала 1 минуты. Уточним, что пациент 1 имел стаж заболевания с момента манифестации 7 лет, пациент 2 – 4 года, пациент 3 – 9 лет.

Таблица 8 – Ответы пациентов с БГ, страдающих зрительными галлюцинациями на вопросы второй части анкеты NEVNI

Пациент	Вид зрительных галлюцинаций	Первый эпизод	Длительность	В последний раз	Частота
1	Растения и цветы	более года	около минуты	2-6 дней назад	каждую неделю
2	Линии и пятна	более года	около минуты	В течение месяца	один раз за месяц
3	Яркие пятна	более года	около минуты	2-6 дней назад	каждую неделю

Третья часть опросника применялась только к двум пациентам, переживавшим галлюцинации чаще 1 раза в месяц, пациенты 1 и 3, имевшие

зрительные галлюцинации чаще 1 раза в месяц были опрошены согласно последней части опросника.

Образы растений и цветов вызывали положительные эмоции, в то время как элементарные галлюцинации часто вызывали раздражение пациента (Таблица 9). Оба пациента имели полностью критическое отношение к ЗГ, ни один пациент не мог контролировать начало, содержание и окончание галлюцинаций и не участвовал в них.

Таблица 9 – Субъективная характеристика в баллах согласно третьей части анкеты NEVHI

Пациент	«красивые»	«приятные»	«раздражающие»	«пугающие»
1	3	3	0	0
3	0	0	2	0

Обсуждение результатов исследования зрительных галлюцинаций

В работе впервые представлен новый для отечественной практики инструмент стандартизированной оценки нарушений зрительного восприятия – северо-западный опросник зрительных галлюцинаций NEVHI, русифицированный автором. По данным анкеты, встречаемость зрительных галлюцинаций на манифестной стадии БГ составила 10%, что выше ранее представленных данных в 4,5% [243]. Недостаточный уровень статистической значимости в данном случае предполагает высокий риск ошибки второго рода, связанный с низкой встречаемостью симптома и небольшим размером группы. В то же время интерес представляет значительная доля (2 из 5) ложноположительных результатов, связанных с органическими изменениями органа зрения, что, по нашему мнению, определяет необходимость указания условий применимости и степени точности для существующей анкеты. Мы считаем, что участие офтальмолога в оценке зрительных галлюцинаций повысит специфичность исследования и поможет врачу-неврологу и психиатру в практической работе.

3.4. Структурные изменения хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва по данным спектральной оптической когерентной томографии

Всем пациентам было проведено исследование в объеме запланированного протокола: определение толщины хориоидеи с помощью протокола Cross Line, анализ комплекса ГКС с помощью протокола GCC, оценка толщины СНВС с помощью протоколов ONH и 3DDisc, анализ толщины сетчатки в макулярной зоне по алгоритму EMM5.

У преманифестных носителей по сравнению с контролем было выявлено значимое снижение толщины хориоидеи в области фовеа, средней толщины комплекса ГКС, средней толщины СНВС в перипапиллярной области и толщины СНВС в височном секторе (Рисунок 13, Таблица 10). У больных на манифестной стадии БГ по сравнению с контролем отмечались значимые различия в отношении тех же параметров, что в группе преманифестных носителей, кроме того отмечались более низкие значения толщины СНВС в назальном и нижнем квадрантах.

Таблица 10 – Толщина хориоидеи (протокол Cross Line), комплекса ГКС (протокол GCC) и перипапиллярного СНВС (протокол ONH) в исследуемых группах

Параметр	Носители (N=29)	Манифестная 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	85,4 ±6,4	84,7 ±8,7	93,8 ±5,2	<0,001 *	<0,001 *	<0,001 *	1,0
Средняя толщина	99,9 ±8,7	93,7 ±9,0	105,7 ±7,5	<0,001 *	0,002 *	<0,001 *	0,566

СНВС, мкм							
СНВС, височный квадрант, мкм	69,3 ±12,4	69,4 ±16,7	86,8 ±6,9	<0,001 *	<0,001 *	<0,001 *	1,0
СНВС, верхний квадрант, мкм	122,1 ±12,5	109,9 ±15,3	119,5 ±14,4	0,023 *	1,0	0,076	0,034 *
СНВС, назальный квадрант, мкм	76,4 ±7,6	71,9 ±11,7	80,5 ±12,9	0,014 *	0,051	0,033 *	1,0
СНВС, нижний квадрант, мкм	133,6 ±15,4	125,3 ±14,7	138,7 ±18,0	0,007 *	0,075	0,010 *	1,0

p^1 – уровень значимости для однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA)

p^2 – уровень значимости для сравнения групп носителей гена БГ и контроля

p^3 – уровень значимости для сравнения групп манифестной БГ и контроля

p^4 – уровень значимости для сравнения групп носителей гена БГ и манифестной БГ

* – уровень значимости $p < 0,05$

апиля

рного

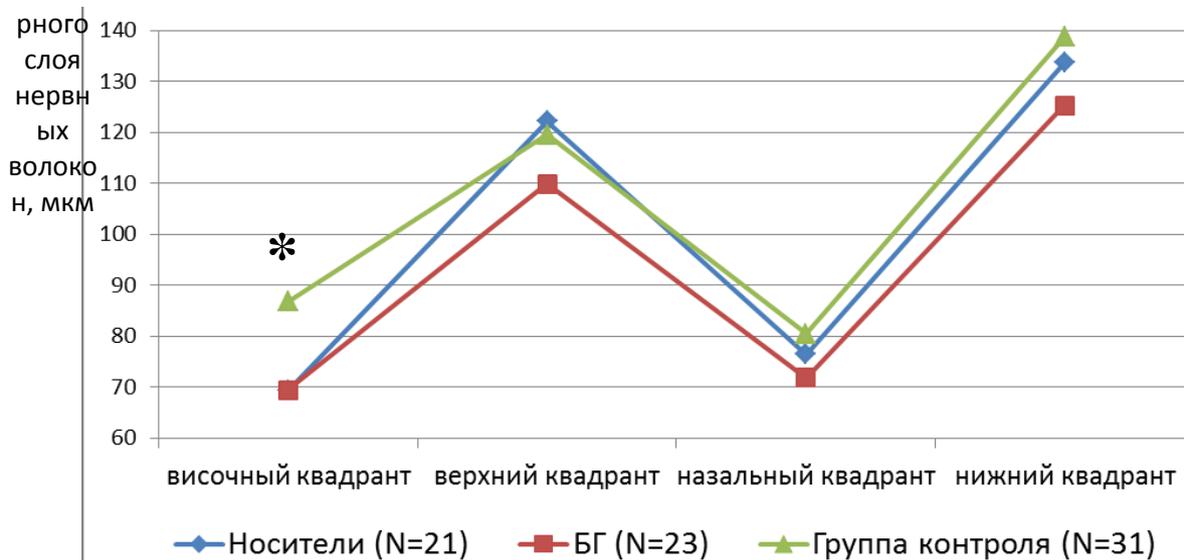
слоя

нервн

ых

волокно

н, мкм



* - уровень значимости $p < 0,001$ для сравнения Носители VS Контроль

Рисунок 13 – Избирательное снижение толщины СНВС в височном квадранте в группе носителей гена БГ по сравнению с контролем

Значения общей толщины сетчатки не показали значимых различий в группах по данным дисперсионного анализа (Таблица 11), однако тенденция к снижению толщины исследуемых слоев сетчатки при прогрессировании заболевания прослеживается во всех группах показателей.

Таблица 11 – Общая толщина сетчатки (протокол E MM5) в исследуемых группах

Область сетчатки	Носители (N=29)	Манифестная БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)	<i>p</i> (ANOVA)
Фовеа, мкм	251,1±17,3	250,8±14,7	252,0±18,8	0,697
Верхняя внутренняя, мкм	324,7±21,0	312,5±10,1	314,9±14,6	0,435
Височная внутренняя, мкм	306,8±19,2	301,7±7,6	301,5±12,1	0,772
Нижняя внутренняя, мкм	311,9±19,5	312,8±12,8	312,4±12,8	0,236
Назальная внутренняя, мкм	322,2±19,8	313,7±9,0	318,5±15,0	0,824
Верхняя наружная, мкм	279,6±16,2	274,7±16,0	283,2±13,5	0,095
Височная наружная, мкм	263,3±15,1	263,6±17,7	271,6±15,2	0,068
Нижняя наружная, мкм	273,9±18,8	265,6±16,8	273,5±16,5	0,237
Назальная наружная, мкм	298,9±19,4	293,6±14,2	300,7±15,1	0,282

При оценке топографии нарушений на карте толщины комплекса ГКС парафовеальная – наиболее приближенная к области фовеа атрофия ГКС

отмечена у 22 из 60 пациентов целевых групп (Рисунок 14). К ним относятся 18 пациентов на манифестной стадии и 4 носителя на преманифестной стадии.

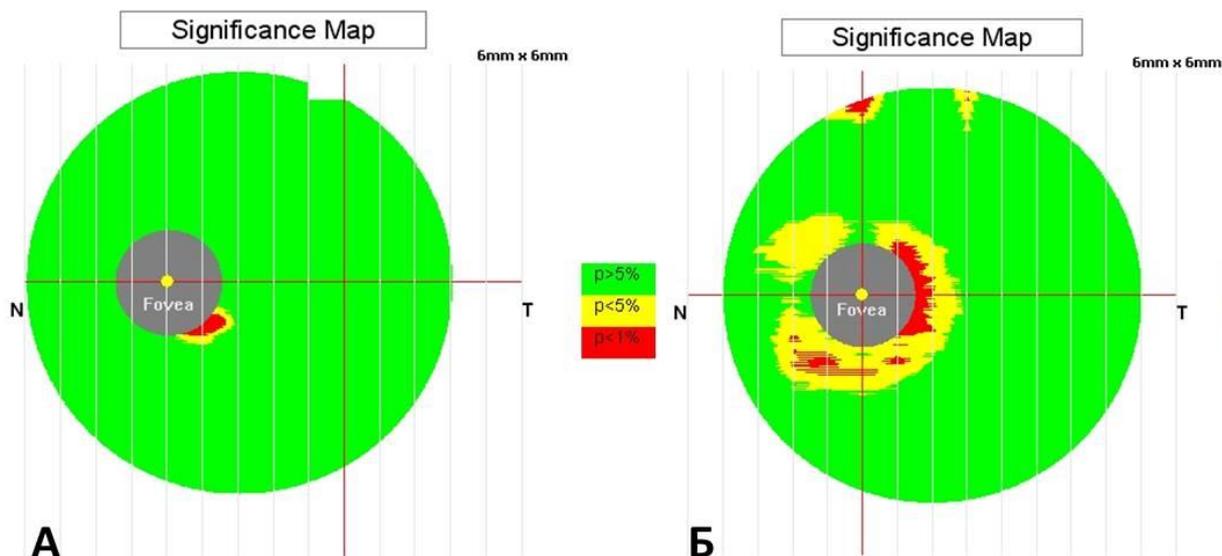


Рисунок 14 – Анализ толщины комплекса ГКС. А – анализ комплекса ГКС левого глаза пациентки 25 лет на преманифестной стадии БГ демонстрирует фокус парафовеальной дегенерации. Б – анализ комплекса ГКС левого глаза пациента 41 лет на манифестной стадии БГ демонстрирует снижение толщины комплекса в парафовеальной зоне.

При анализе зависимостей клинических и ретинотомографических характеристик был выявлен ряд отрицательных корреляций (Таблица 12). В частности, отрицательная корреляция обнаружена между длительностью заболевания и количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина с одной стороны и толщиной хориоидеи, средней толщиной комплекса ГКС, средней толщиной СНВС и толщиной СНВС в височном секторе с другой. Балл по двигательной шкале UHDRS был отрицательно связан со средней толщиной комплекса ГКС и толщиной СНВС в височном секторе.

Таблица 12 – Корреляция между офтальмологическими параметрами и маркерами прогрессии заболевания при БГ

Структурный параметр	Количество ЦАГ-повторов		Длительность заболевания		Балл по двигательной шкале UHDRS	
	<i>r</i>	(<i>p</i>)	<i>r</i>	(<i>p</i>)	<i>r</i>	(<i>p</i>)
Толщина хориоидеи субфовеально	-0,342	0,031*	-0,619	<0,001*	-0,041	0,871
Средняя толщина комплекса ГКС	-0,487	0,001*	-0,440	0,003*	-0,657	0,003*
Толщина СНВС средняя	-0,389	0,014*	-0,470	0,002*	-0,433	0,082
Толщина СНВС в височном квадранте	-0,134	0,409	-0,110	0,483	-0,590	0,010*

* уровень значимости $p < 0,05$

Обсуждение результатов исследования структур сетчатки и хориоидеи. В настоящей работе впервые предметом исследования явилось прижизненное изучение структур сетчатки и зрительного нерва при БГ. Результаты впервые обнаружили снижение толщины хориоидеи, толщины комплекса ГКС, средней толщины СНВС, толщины СНВС в височном секторе у преманифестных носителей БГ и больных на манифестной стадии БГ. Кроме того, обнаружена обратная корреляция между клиническими характеристиками заболевания и рядом ОКТ-параметров.

Гистогенетическое и нейрофизиологическое сходство сетчатки и структур головного мозга явилось основанием к поиску ретинальных биомаркеров нейродегенеративных заболеваний. Сетчатка, как и головной мозг, развивается из нейроэктодермы и представляет собой выпячивание промежуточного мозга. Принципиально головной мозг и сетчатка имеют сходный клеточный состав – нейроны и глиальные клетки. Кардинальным отличием представляется миелинизация отростков нервных клеток головного мозга и отсутствие миелина в ткани сетчатки [175].

Многие классы рецепторов и нейротрансмиттеров представлены в обоих органах, в частности основные возбуждающие (глутамат) и ингибирующие (ГАМК) медиаторы, ряд общих нейромодуляторов, таких как адреналин, дофамин, мелатонин, серотонин [13]. Некоторые из перечисленных нейротрансмиттеров играют известную роль в патогенезе БГ (ГАМК, глутамат, дофамин, ацетилхолин, серотонин), что может отражаться на состоянии сетчатки [205, 222].

В настоящем исследовании установлена парафовеальная дегенерация комплекса ГКС при БГ, выявляемая уже на ранних стадиях заболевания. Объяснением данного феномена может послужить дисфункция митохондрий при БГ [51], вызывающая поражение наиболее энергетически затратных клеток, в частности, ГКС [306]. На достаточном объеме клинического материала было обнаружено раннее снижение толщины СНВС, определяемое у преманифестных носителей лишь в височном секторе перипапиллярной зоны, и распространяющееся на другие квадранты на манифестной стадии. Наши результаты подтвердили наличие отрицательной корреляции между толщиной СНВС и длительностью заболевания, описанное Kersten et al. [202].

Полученные данные можно охарактеризовать как дегенерацию височных волокон ДЗН, что вкупе с выявленным на ранней стадии БГ снижением цветовой чувствительности свидетельствует в пользу гипотезы La Morgia et al. о преимущественно «парвоцеллюлярном» паттерне ретинальной нейродегенерации при БГ [207], сходном с дегенерацией сетчатки при БП и митохондриальных заболеваниях. Это согласуется с экспериментальными данными, указывающими на более раннее поражение колбочек, чем палочек при прогрессировании БГ [234].

В то же время, впервые обнаруженное снижение толщины СНВС в назальном и нижнем квадрантах на манифестной стадии по сравнению с контролем и прогрессирование дегенерации СНВС в верхнем секторе на стадии манифестации по сравнению с преманифестными носителями может говорить о стадийности поражения периферического отдела зрительного анализатора.

Стадийность заключается в ранней дегенерации височных волокон ДЗН на преманифестной стадии с переходом нейродегенеративного процесса на периферические нейроны на манифестной стадии БГ. Однако, для утверждения подобных заключений необходимо проведение проспективных исследований.

Толщина хориоидеи как потенциальный биомаркер нейродегенерации изучена в меньшей степени. Интерес к структурам хориоидеи обусловлен тем, что источником ее кровоснабжения, так же как и центральной артерии сетчатки, является внутренняя сонная артерия, питающая структуры головного мозга. Снижение толщины хориоидеи в макулярной зоне описано при БА [80, 119] и БП [275], в то же время в перипапиллярной зоне при БП отмечается утолщение хориоидеи [91]. Снижение толщины хориоидеи у пациентов с БГ во всех квадрантах макулярной зоны впервые описали Andrade et al., не обнаружив значимых изменений в перипапиллярной хориоидее [264]. Средняя толщина хориоидеи субфовеально составила $252,0 \pm 57,9$ мкм [275], что близко к полученному нами результату.

Трудность интерпретации показателя толщины хориоидеи связана с его интегральным характером, так как с помощью большинства спектральных оптических когерентных томографов можно определить лишь толщину сосудистой оболочки, которая в свою очередь определяется как функциональным состоянием – кровенаполнением микрососудов, так и структурным ремоделированием [168]. Так или иначе, истончение хориоидеи в макулярной зоне можно рассматривать как один из признаков нарушения интракраниальной гемодинамики и вегетативной регуляции сосудистого тонуса.

Мы предполагаем несколько возможных причин снижения толщины хориоидеи при БГ. Первая гипотеза связана с патологическим накоплением гентингина и сужением просвета церебральных микрососудов [76]. Вторая гипотеза заключается в первичном нарушении вегетативной нервной регуляции хориоидеи при БГ. В последние годы ряд клинических и экспериментальных исследований показал развитие вегетативной дисфункции и ассоциированных нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы при БГ [88, 99], отмечаемое

как на манифестной стадии, так и у преманифестных носителей [84, 127]. Хориоидея богато иннервирована симпатическими и парасимпатическим нервными волокнами [12], нарушение нейрогенной регуляции ее кровенаполнения приводит к снижению толщины хориоидеи, ухудшению трофики сетчатки и уменьшению толщины наружных ретинальных слоев [190]. В этой связи мы предполагаем, что одной из причин малой толщины хориоидеи при БГ может служить вегетативная дисфункция. В то же время снижение толщины хориоидеи у пациентов с БГ не привело к снижению общей толщины сетчатки.

Представленный раздел исследования имеет несколько ограничений. Основное ограничение обусловлено одномоментным дизайном исследования, что не позволяет делать выводы о прогрессирующей потере нервных клеток сетчатки при прогрессировании БГ. Субъективная мануальная оценка толщины хориоидеи предполагает более высокий риск ошибки, чем стандартный протокол анализа, заложенный в более современных моделях оптических когерентных томографов, однако, наши данные по толщине хориоидеи совпали с результатами Andrade et al. [264], проводившего исследование с помощью стандартного протокола.

Необходимо отметить и сильные стороны данного раздела работы. Представление предварительных результатов данного исследования в 2014 г. [166] положило начало серии работ по данной теме авторами из разных стран [202, 244, 264]. В настоящем исследовании приняли участие 60 пациентов с редким заболеванием – БГ, что является наибольшей выборкой из всех представленных в подобных исследованиях. Клинический диагноз в основной группе был подтвержден молекулярно-генетическим методом, неврологическое обследование и оценку по шкале UHDRS проводился совместно с неврологом – членом Европейской сети по изучению БГ (доцент С.В. Копишинская). Были учтены основные факторы, способные повлиять на состояние зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи, принималась во внимание клиническая рефракция, проводился контроль качества изображений [77, 83, 265].

Наличие в основной группе пациентов с различной генетической характеристикой, длительностью течения и тяжестью двигательных проявлений

заболевания позволило подтвердить наличие связи между длительностью заболевания и толщиной СНВС в височном секторе. Кроме того, данная работа представила единственное комплексное исследование в группе пациентов на разных стадиях БГ, включившее не только ОКТ структур хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва, но и углубленное исследование зрительных функций и зрительного восприятия, что позволило сделать вывод о паттерне поражения зрительного анализатора при БГ.

3.4. Калиброметрия сосудистого русла сетчатки

Анализ фундус-изображений показал отсутствие видимых признаков ретинопатии и оптиконейропатии как в основной, так и в контрольной группе. При сравнении значений АВК, коэффициента кривизны артериол и коэффициента кривизны венул в исследуемых группах с помощью однофакторного дисперсионного анализа статистически значимая разница отсутствовала (Таблица 13). При поиске связей между калиброметрическими показателями и клиническими, генетическими и демографическими характеристиками значимых связей выявлено не было. Отсутствие значимых изменений микрососудистого русла сетчатки при БГ мы связываем с тем, что тонус микрососудов сетчатки не зависит от неврогенной регуляции, в отличие от тонуса микрососудов хориоидеи [12], и определяется в большей степени характеристиками системной гемодинамики и коррелирует с состоянием магистральных сосудов [232].

Таблица 13 – Значения АВК, коэффициента кривизны артериол и венул в исследуемых группах

Параметр	Преманифестные носители БГ (N=29)	Манифестная БГ (N=31)	Группа контроля (N=31)	<i>p</i> ANOVA
АВК	0,678± 0,031	0,691±0,028	0,679±0,028	0,113
τ артериол	1,066±0,043	1,102±0,048	1,082±0,026	0,155
τ венул	1,125±0,042	1,178±0,042	1,104±0,031	0,179

ГЛАВА 4. ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИГТОНА

Целью данной главы явилось уточнение спектра и частоты встречаемости глазодвигательных нарушений на преманифестной и манифестной стадии БГ и установление связей между характеристиками глазодвигательных функций, неврологическими и генетическими параметрами при БГ.

Прямая и содружественная реакция зрачка на свет, реакция на аккомодацию и конвергенцию оказались сохранными у пациентов всех групп. Вынужденный поворот или наклон головы, косоглазие и ограничения подвижности обнаружены не были.

Ближайшая точка конвергенции в группе контроля находилась на расстоянии $3,2 \pm 1,4$ см от переносицы, у преманифестных носителей на расстоянии $5,3 \pm 1,7$ см, в группе манифестных пациентов – $8,8 \pm 3,7$ см (Рисунок 15).

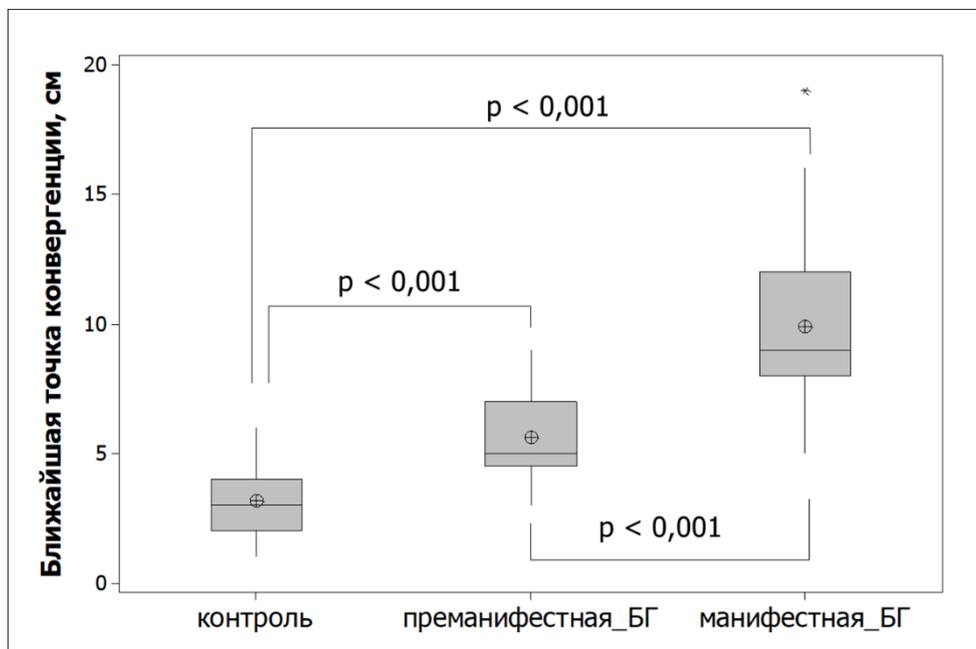


Рисунок 15 – Сравнение конвергенции в исследуемых группах

Исследование конвергенции показало наличие статистически значимой разницы между расстоянием до ближайшей точки конвергенции в группах

преманifestной и манифестной БГ по сравнению с контролем, а также при сравнении преманifestных носителей и пациентов на манифестной стадии БГ (Рисунок 15).

Была выявлена положительная корреляция между расстоянием до ближайшей точки конвергенции и клинико-генетическими показателями – баллом по двигательной шкале UHDRS ($r= 0,648$, $p<0,001$, Рисунок 16) и количеством ЦАГ-повторов ($r=0,361$, $p= 0,012$).

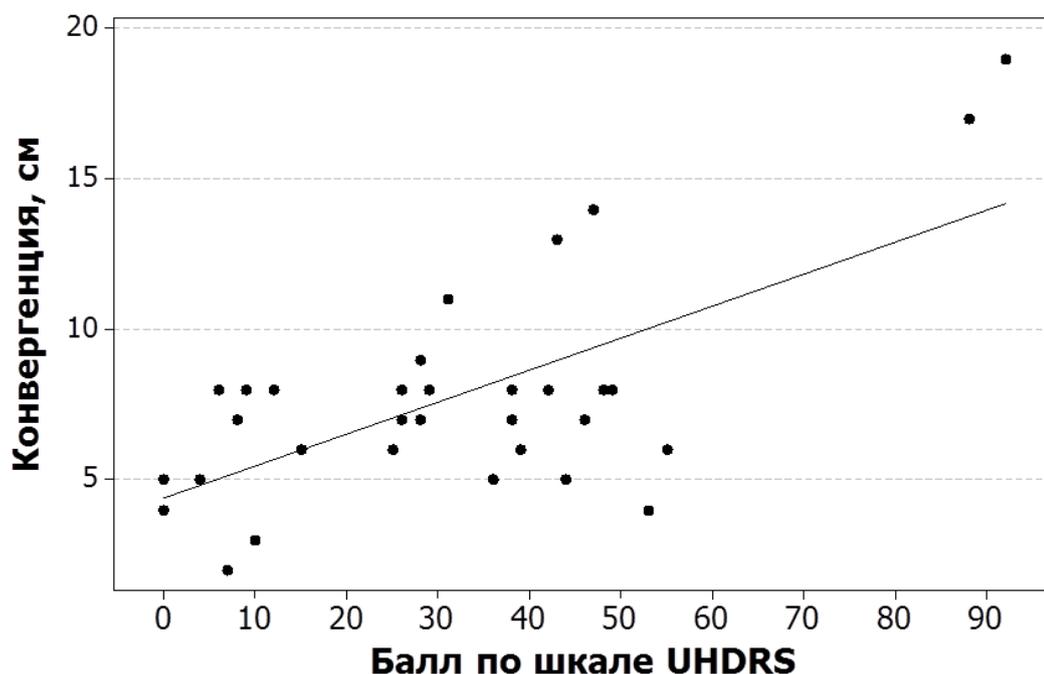


Рисунок 16 – График рассеяния демонстрирует корреляцию между баллом по двигательной шкале UHDRS и ближайшей точкой конвергенции у манифестных больных

Клиническая недостаточность конвергенции (ближайшая точка конвергенции >5 см, по Scheiman M., 2003 [189]) обнаруживалась у больных БГ и носителей значительно чаще, чем в группе контроля ($p<0,001$), на манифестной стадии БГ значительно чаще, чем у преманifestных носителей ($p<0,001$) (Таблица 14). У 11 манифестных пациентов (35%) конвергентные движения глаз прерывались неконтролируемыми саккадами.

Исследование медленных следящих движений глаз и саккад проводилось в соответствии со стандартизированной двигательной шкалой UHDRS, нарушением

функции считалась оценка в 1 балл и более. Исследование показало наличие нарушений медленных следящих движений глаз и саккад в группе больных БГ и отсутствие нарушений в группе контроля. Значимые различия при сравнении носителей и контроля обнаружены лишь в отношении вертикальных следящих движений, в то время как в отношении больных на манифестной стадии обнаружены нарушения всех исследуемых параметров (Таблица 14).

Таблица 14 – Нарушения глазодвигательных функций в исследуемых группах

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

* - 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

Обсуждение результатов исследования глазодвигательных функций.

Исследование показало, что пациенты с БГ не имеют явного косоглазия, нарушений зрачковых реакций и отличались сохранностью бинокулярного зрения. Были определены глазодвигательные нарушения, характерные для преманифестной стадии БГ – нарушение вертикальных следящих движений и клиническая недостаточность конвергенции.

Количественное исследование конвергенции и оценка частоты клинической недостаточности конвергенции при БГ проведена впервые. Было установлено, что подавляющее число пациентов с БГ (91%) и значительная доля преманифестных носителей (38%) имеет недостаточность конвергенции. В работе Leigh R. et al. нарушение конвергенции неконтролируемыми саккадами у пациентов с манифестной БГ отмечались в 30% случаев [52], что согласуется с полученными нами данными (35%). Установленная корреляция между баллом по двигательной шкале UNDRS и ближайшей точкой конвергенции указывает на синхронность развития различных двигательных нарушений.

Результаты исследования глазодвигательных функций по шкале UNDRS у манифестных пациентов оказались близки к результатам, представленным в зарубежных исследованиях [66, 123, 226, 256, 278, 301]. Учитывая, что данные параметры уже включены в стандартизированную шкалу и их диагностическая ценность была ранее оценена в мультицентровых исследованиях [305], а их нарушения не оцениваются количественно, ROC-анализ в отношении медленных следящих движений и саккад нами не проводился.

Интерес представляют результаты сравнения глазодвигательных функций у преманифестных носителей и контроля, показавшие наличие значимых различий лишь в отношении вертикальных следящих движений. Близкий дизайн исследования, отличающийся менее чувствительным к ошибкам первого рода статистическим методом (отношение шансов), был представлен в исследовании J.Y. Winder [305]. Наиболее часто в группе из 70 преманифестных пациентов также обнаруживались нарушения вертикальных следящих движений. Причиной тому может быть дегенерация ядер моста и поражение структур, ответственных за

внимание. Нарушение саккад при БГ может быть связано с дегенерацией черной субстанции и стрионигральных нейронов.

Недостаточность конвергенции вкупе с прерывистостью медленных следящих движений и трудностями при инициации саккад может вызывать у пациента трудности при рассматривании объектов на близком и дальнем расстоянии, создавать проблемы при чтении. Учитывая выявленные нарушения, актуальной задачей предстоящих исследований является оценка влияния недостаточности конвергенции на качество жизни и возможность коррекции нарушений конвергенции.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА

Целью данной главы явилась оценка диагностической ценности офтальмологических параметров в качестве биомаркеров преманифестной стадии БГ и разработка офтальмологического диагностического комплекса, учитывающего двигательные и когнитивные нарушения пациентов и выполняющего задачи поиска специфических симптомов и биомаркеров.

5.1 Офтальмологические биомаркеры болезни Гентингтона

Для определения офтальмологических биомаркеров преманифестной стадии БГ проводили ROC-анализ в отношении параметров, соответствовавших двум критериям: оценка объективным количественным методом, наличие статистически значимой различий по сравнению с контролем при сравнении параметров в группах. ROC-анализ в отношении глазодвигательных нарушений не проводился, поскольку оценка нарушений в баллах не соответствует требованиям к потенциальным биомаркерам. В результате, анализу были подвергнуты показатели цветового зрения и контрастной чувствительности, а также параметры толщины хориоидеи, СНВС и комплекса ГКС.

Среди параметров зрительных функций логарифм контрастной чувствительности обладал низкой диагностической ценностью для дифференцирования преманифестных носителей от контроля, в то время как пороги цветоразличения зеленого и синего отличались высокими показателями площади под кривой (Таблица 15). При построении ROC-кривых высокую диагностическую ценность демонстрировали порог различения синего цвета (Рисунок 17).

Таблица 15 – Характеристики диагностической ценности параметров цветового зрения и контрастной чувствительности в дифференцировании преманифестных носителей гена БГ от группы контроля

Показатель	Площадь под кривой (AUC)	Уровень значимости, <i>p</i>
Логарифм КЧ	0,417	<0,001*
Порог цветоразличения оттенков красного	0,642	0,085
Порог цветоразличения оттенков зеленого	0,716	0,009*
Порог цветоразличения оттенков синего	0,863	<0,001*

* - уровень значимости $p < 0,05$

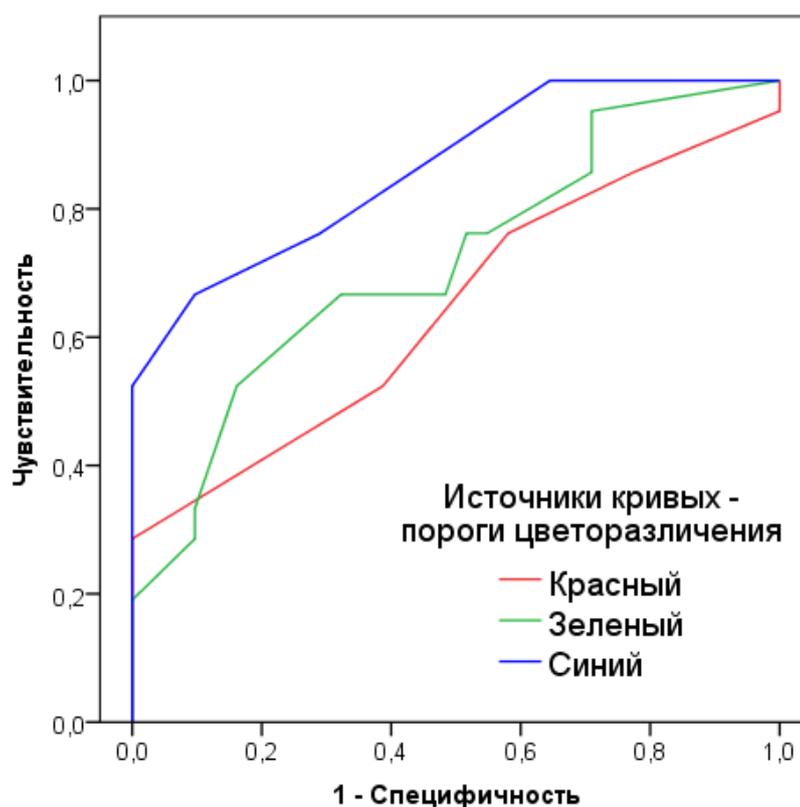


Рисунок 17 – Анализ диагностической ценности порогов цветоразличения в дифференцировании преманифестного носительства гена БГ от контроля с помощью характеристических ROC-кривых

Построение ROC-кривых позволило определить наиболее перспективные ОКТ-параметры для дифференцирования преманифестной стадии носительства гена БГ от группы контроля (Рисунок 18).

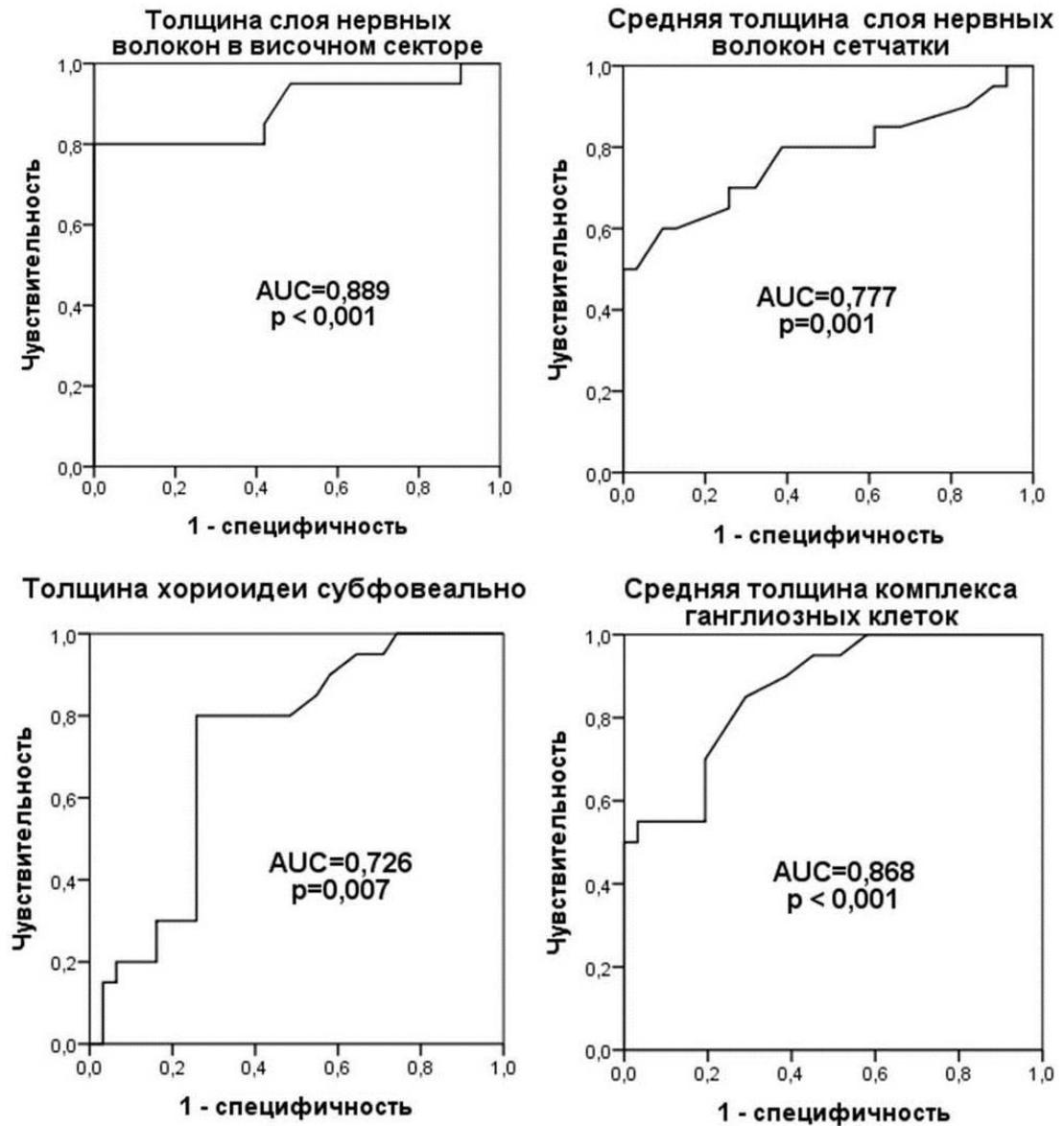


Рисунок 18 – Анализ диагностической ценности ОКТ-параметров в дифференцировании преманифестной стадии БГ от контроля с помощью характеристических ROC-кривых. Соответствующие значения площади под каждой кривой (AUC) и уровень значимости (p) представлены на рисунке

Наиболее высокими показателями площади под кривой (AUC) характеризовались толщина сетчатки в наружном секторе, средняя толщина СНВС, толщина СНВС в височном секторе и средняя толщина комплекса ГКС.

Обсуждение результатов поиска офтальмологических биомаркеров БГ. Данный раздел был посвящен решению научной задачи, не выполнимой в группах пациентов со спорадическими нейродегенеративными заболеваниями, – исследованию возможности дифференцирования доклинической стадии нейродегенерации на основании офтальмологических биомаркеров. В работах,

посвященных разработке биомаркеров мягкого когнитивного снижения как состояния, предшествующего развитию БА, принималось допущение о прогрессировании мягкого когнитивного снижения с развитием БА [18], что не всегда реализуется в клинической практике. При БГ же преманифестная стадия с заданными генетическими критериями облигатно переходит в манифестную. Рассматривая БГ как модельное заболевание можно утверждать, что полученные результаты впервые доказали возможность дифференцирования доклинической стадии нейродегенеративных заболеваний на основании дегенерации структур зрительного анализатора и депрессии его функций.

Впервые определена высокая диагностическая ценность порогов цветоразличения для выявления преманифестной стадии носительства гена БГ. Это стало возможным благодаря использованию созданной нами программы для исследования цветового зрения, реализовавшей более чувствительный по сравнению с полихроматическими таблицами метод компьютерной кампиметрии. Проведенный ROC-анализ показал высокую диагностическую ценность параметров ОКТ сетчатки в дифференцировании преманифестных носителей БГ от контроля. Наилучшие показатели площади под кривой (AUC) имели толщина СНВС в височном секторе и средняя толщина ГКС.

Полученные результаты продемонстрировали перспективность применения ОКТ и компьютеризированных методов оценки зрительных функций в диагностике ранних доклинических проявлений нейродегенеративных заболеваний.

5.2. Особенности реализации диагностических методик

Результаты настоящего исследования показали наличие зрительной дисфункции, сопряженной со структурными изменениями сетчатки и зрительного нерва у пациентов с БГ. Кроме того, было установлено нарушение ряда глазодвигательных функций в исследуемых группах. Данные диагностические находки определяют необходимость включения в алгоритм офтальмологического

обследования специфических методов исследования, адекватных состоянию пациента. В ходе настоящего исследования были определены следующие особенности работы с пациентами на преманифестной и манифестной стадиях БГ.

Пациенты на манифестной стадии БГ не могли выполнить полностью ни пороговую, ни скрининговую программу статической автоматизированной периметрии в связи с невозможностью длительно находиться в одном положении тела. Это связано с выраженными двигательными нарушениями, хореей, нарушением контроля произвольных движений рук и низкой концентрацией внимания, определяемой умеренными нарушениями в когнитивном статусе в связи с основным заболеванием.

При анализе количества ошибок в определении формы стимула при выполнении компьютерной кампиметрии было установлено, что пациенты группы контроля и преманифестные носители гена БГ ошибок не допускали. В то же время пациенты на манифестной стадии БГ допускали значительно больше ошибок при устном ответе, чем при выборе формы пятна из представленных на экране монитора, $p=0,045$ (Рисунок 19).

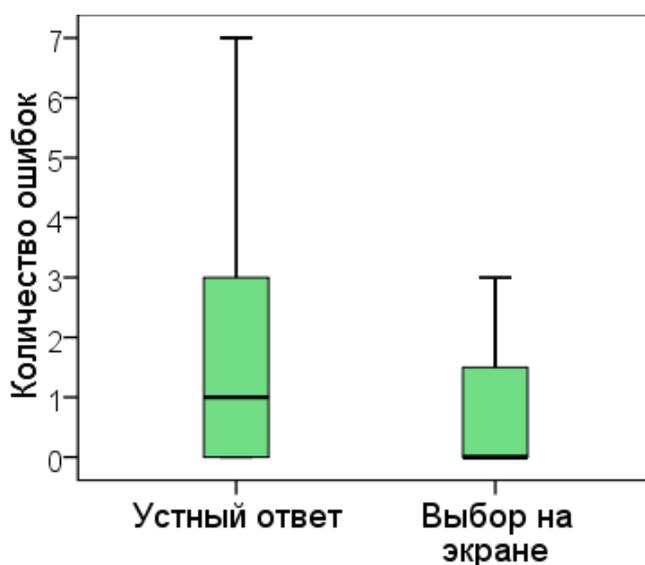


Рисунок 19 – Сравнение количества ошибок в ответах пациентов на манифестной стадии БГ в ходе исследования цветового зрения методом компьютерной кампиметрии

Устное название объекта снижало достоверность результатов исследования цветового зрения, в этой связи при исследовании зрительных функций у пациентов с симптомами неврологического дефицита [89] преимуществами обладают методики непосредственного ответа пациента, в первую очередь, компьютерные интерфейсы [70, 215].

Обследование пациентов на манифестной стадии БГ методом ОКТ было сопряжено с рядом трудностей. Двигательные и когнитивные нарушения препятствовали выполнению исследований у всех манифестных пациентов, однако в результате повторных серий исследований у всех пациентов удалось добиться требуемого качества сканов. Время, затраченное на проведение ОКТ-исследований, в группе контроля составило $6,8 \pm 1,38$ мин, при обследовании преманифестных носителей $7,3 \pm 1,06$ мин, манифестных пациентов - $14,5 \pm 3,41$ мин. Очевидно, что при планировании и организации работы важно учитывать двукратное увеличение длительности обследования пациентов на манифестной стадии БГ в связи двигательными и когнитивными нарушениями. Повторные серии измерений позволяют добиться необходимого качества сканов.

Высокая диагностическая ценность морфометрических параметров сетчатки и зрительного нерва при дифференцировании ранней стадии нейродегенерации указывает на необходимость включения ОКТ сетчатки и зрительного нерва в комплекс обследования пациентов с подозрением на нейродегенеративное заболевание. В частности, в алгоритм исследования целесообразно включать протоколы анализа толщины перипапиллярного СНВС и комплекса ГКС.

Для выявления глазодвигательных нарушений, специфичных для БГ, потребовалось расширение рутинного офтальмологического алгоритма исследования глазодвигательных функций. При обследовании пациента с подозрением на нейродегенеративное заболевание в дополнение к исследованию подвижности и положения глазных яблок целесообразно оценивать инициацию и скорость произвольных саккад и следящих движений согласно описанной ранее стандартизированной методике. Также в алгоритм обследования при БГ следует

включить исследование конвергенции, не входящее в стандарт оценки глазодвигательных функций по шкале UHDRS.

Таким образом, мы установили, что в комплекс офтальмологической диагностики БГ должны входить визометрия, периметрия, компьютерная контрастометрия и кампиметрия, ОКТ структур сетчатки и зрительного нерва с оценкой толщины хориоидеи, комплекса ГКС и СНВС, исследование глазодвигательных функций, включая оценку конвергенции, следящих движений глаз и саккад.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение распространенности нейродегенеративных заболеваний, ассоциированный с этим рост показателей инвалидности определяет социальную значимость проблемы раннего выявления и лечения больных данными заболеваниями. Объективные трудности ранней диагностики, прогнозирования, лечения и мониторинга его эффективности в отношении нейродегенеративных болезней представляют актуальную проблему. В этой связи особое внимание привлечено к изучению зрительного анализатора как «окна в мозг», являющегося частью ЦНС.

БГ – прогрессирующее наследственное нейродегенеративное заболевание, вызванное мутацией в гене белка гентингина. Его распространенность в России составляет порядка 1,91 на 100 000 населения, клиническое течение характеризуется комплексом двигательных, когнитивных, психических и соматических нарушений с фатальным исходом. Неблагоприятный клинический прогноз, наследственный характер и низкая распространенность определили включение БГ в перечень редких (орфанных) заболеваний.

В клиническом течении выделяют преманифестную (асимптомную) и манифестную стадии болезни. Преманифестная стадия предоставляет уникальные возможности для изучения ранних стадий нейродегенерации в ЦНС человека. Моногенный характер наследования, полная пенетрантность и стадийность развития болезни с наличием асимптомной стадии позволяет проводить поиск биомаркеров ранней стадии нейродегенерации у клинически здоровых лиц на преманифестной стадии носительства гена болезни. Сравнение симптоматики пациентов на преманифестной и манифестной стадии может указать на маркеры прогрессирования нейродегенерации.

Актуальным является поиск биомаркеров нейродегенеративного процесса в свете проводимых клинических исследований, направленных на лечение пациентов с БГ, поскольку для оценки эффекта от фармакологического

воздействия необходимо иметь количественно измеряемый параметр нейродегенеративного процесса.

Изучение офтальмологического статуса пациентов с БГ является насущной проблемой как для практической офтальмологии, так и для фундаментальной и практической неврологии. В отсутствие сведений о специфике офтальмологической симптоматики при БГ невозможно определить необходимые исследования, требующие выполнения в ходе регулярных офтальмологических обследований. В результате снижается ценность предоставляемой офтальмологом информации как для пациента, так и для невролога.

На момент начала исследования не было найдено публикаций, посвященных прижизненному исследованию структур сетчатки, ретинальных сосудов и комплексному исследованию зрительных функций при БГ. Основой для построения протокола исследования служила гипотеза о вовлеченности структур зрительного анализатора в нейродегенеративный процесс при БГ.

Данные предпосылки определили цель и задачи настоящей работы. Целью работы было повышение эффективности диагностики БГ на основе изучения офтальмологического статуса у пациентов на преманифестной и манифестной стадиях БГ. Задачи исследования включали изучения состояния зрительных функций, структур сетчатки, хориоидеи и ретинальных сосудов у пациентов на преманифестной и манифестной стадиях БГ, уточнение спектра и частоты встречаемости глазодвигательных нарушений на преманифестной и манифестной стадии БГ, изучение связей офтальмологических, неврологических и генетических параметров при БГ, определение диагностической ценности офтальмологических параметров в качестве биомаркеров асимптомной (преманифестной) стадии БГ, разработку комплекса исследований офтальмологического статуса у пациентов с БГ.

Для уменьшения влияния на результаты исследования сопутствующей патологии были определены критерии исключения пациентов из исследования, включавшие наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической

болезни сердца, аметропии средней и высокой степени, глаукомы, макулярной патологии, ретинальных сосудистых окклюзий.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное обследование 91 пациента, включая 29 преманифестных носителей гена БГ, 31 больного на манифестной стадии БГ и 31 добровольца контрольной группы. Во всех случаях диагноз БГ был подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования. Количество ЦАГ-повторов в гене гентингина 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.

Основными результатами проведенного комплексного исследования можно считать следующее:

1. Определение нового синдрома БГ – синдрома оптической невропатии;
2. Определение спектра и частоты встречаемости глагодвигательных нарушений на стадиях БГ;
3. Выявление наиболее ценных биомаркеров БГ и создание на их основе новой методики диагностики болезни Гентингтона;
4. Формирование комплекса обследований, рекомендованного к выполнению пациентам с БГ и другими нейродегенеративными заболеваниями, включая создание «Программы для исследования цветового зрения».

Достижению указанных результатов способствовал выбор современных высокочувствительных диагностических методик. 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. Критерием клинической недостаточности конвергенции, согласно имеющимся нормативным значениям для взрослых, считали расстояние до ближайшей точки конвергенции более 5 см (Scheiman M., 2003).

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 (Свидетельство о государственной регистрации 2019665445). 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 оттенка объекта и фона, при котором испытуемый обнаруживает объект. Программа доступна он-лайн, что выгодно отличает ее от дорогостоящих панелей Фарнсворта и Лантони для исследования цветового зрения. 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. Выполнение ОКТ сетчатки требовало многократных повторений в связи с хореическими гиперкинезами, что удлиняло среднюю продолжительность исследования с 5-8 мин в группе контроля до 11-18 мин в группе больных БГ, однако во всех случаях удалось добиться достоверного результата. Определение калиброметрических коэффициентов ретинальных сосудов – артериовенозного коэффициента и коэффициентов кривизны артериол и венул выполняли на основе компьютерного анализа фундус-изображений глазного дна.

В настоящей работе обнаружено снижение контрастной чувствительности у преманифестных носителей и на манифестной стадии БГ. Снижение

контрастной чувствительности при БГ происходит при сохранной остроте зрения и прогрессирует с развитием манифестной стадии заболевания. Изменений поля зрения у преманифестных носителей по данным статической периметрии не обнаружено. Нами была проведена комплексная оценка цветового зрения с определением порогов различения основных цветов при БГ. Исследование 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 ($p = 0,001$). В качестве возможных причин данных нарушений мы рассматриваем дегенерацию колбочек, ранее обнаруженную в экспериментах на животных моделях БГ [234], дисбаланс в дофаминергической системе и дегенерацию структур вторичной зрительной коры, обнаруживаемые уже на преманифестной стадии БГ.

При анализе параметров ОКТ сетчатки нами было обнаружено снижение толщины хориоидеи ($p = 0,006$), комплекса ГКС ($p < 0,001$), средней толщины перипапиллярного СНВС ($p = 0,002$) и толщины СНВС в височном квадранте ($p < 0,001$) у преманифестных носителей гена БГ в сравнении с контрольной группой. У манифестных больных также определялось снижение толщины хориоидеи ($p < 0,001$), комплекса ГКС ($p < 0,001$), средней толщины перипапиллярного СНВС ($p < 0,001$) и толщины СНВС в височном квадранте ($p < 0,001$), кроме того отмечались более низкие значения толщины СНВС в назальном ($p = 0,033$) и нижнем квадрантах ($p = 0,010$). Общая толщина сетчатки значимо не отличалась в исследуемых группах. При оценке топографии нарушений парафовеальная, наиболее приближенная к области фовеа, атрофия ГКС отмечена у 58% пациентов на манифестной стадии и 14% носителей на преманифестной стадии.

Таким образом, нами были выявлены как структурные изменения – более низкие показатели толщины комплекса ГКС и СНВС по сравнению с контролем, так и функциональные нарушения – снижение цветовой и контрастной чувствительности у преманифестных носителей и манифестных больных БГ. Согласно определению, оптическая невропатия «характеризуется острой или

хронической прогрессирующей гибелью ГКС и их аксонов, что заканчивается различной степенью потери зрительных функций вследствие частичной или полной атрофии зрительного нерва» [43]. Соответствие установленных изменений представленному определению позволяет говорить о выявлении у пациентов на преманифестной и манифестной стадиях БГ синдрома оптической невропатии, описание которого при БГ не было обнаружено нами в изученной научной литературе.

При анализе структурных изменений сетчатки обращает на себя внимание локализация поражения слоев сетчатки при БГ: значимое снижение толщины СНВС преимущественно в височном секторе и парафовеальная дегенерация ГКС. Рассматривая эти данные в сочетании с более выраженным нарушением цветовой чувствительности по сравнению с контрастной чувствительностью можно предположить, что оптическая невропатия при БГ затрагивает, в первую очередь, структуры парвоцеллюлярного пути, который берет начало от карликовых ГКС макулярной зоны и несет информацию о форме и цвете предмета, обеспечивая цветное зрение и центральную остроту зрения. На манифестной стадии БГ дегенеративные изменения распространяются и на периферические отделы сетчатки, относящиеся к магноцеллюлярному пути: кроме изменений, отмеченных на преманифестной стадии, значимым становится снижение толщины СНВС в назальном и нижнем квадрантах, что усугубляет нарушение зрительных функций – прогрессирует депрессия контрастной чувствительности. Участие сосудистых нарушений в развитии оптической невропатии подтверждается снижением толщины хориоидеи уже на преманифестной стадии БГ.

Исследование зрительных галлюцинаций с помощью Северо-западного опросника позволило выявить зрительные галлюцинации у 10% манифестных пациентов, что значительно превышает ранее опубликованных данных в 4,5% [224]. Особое внимание привлекает значительная доля (2 из 5) ложноположительных результатов применения опросника, связанных с органическими изменениями органа зрения в виде симптомов острой задней

гиалоидной отслойки, что определяет необходимость участия офтальмолога в оценке зрительных галлюцинаций.

Анализ фундус-изображений показал отсутствие видимых признаков ретинопатии и оптиконеуропатии как в основной, так и в контрольной группе. При сравнении значений АВК, коэффициентов кривизны (τ) артериол и венул в исследуемых группах с помощью однофакторного дисперсионного анализа статистически значимая разница отсутствовала.

Классическое описание глазодвигательных проявлений манифестной БГ включает нарушение саккад и следящих движений [52], характеристика же глазодвигательных проявлений преманифестной БГ стала предметом изучения лишь в последние годы. Для установления специфических глазодвигательных симптомов преманифестной стадии БГ мы включили в протокол обследования стандартизированную оценку инициации, скорости и объема саккад и следящих движений, а также исследование конвергенции. Это позволило определить спектр ранних нарушений глазодвигательных функций у преманифестных носителей БГ: синдром клинической недостаточности конвергенции (38%) и нарушение вертикальных следящих движений, их прерывистый, толчкообразный характер (34%). Полученные данные соотносятся с результатами исследования J.Y. Winder, 2018 [331], пришедшего к выводу о специфичности клинической недостаточности конвергенции и нарушения вертикальных следящих движений для преманифестной БГ. У пациентов на манифестной стадии БГ нами была установлена следующая распространенность глазодвигательных нарушений: клиническая недостаточность конвергенции – 91%, нарушение вертикальных следящих движений – 65%, горизонтальных следящих движений – 56%, инициации саккад – 87%, скорости и объема саккад – 68%. У 35% манифестных пациентов конвергентные движения глаз прерывались неконтролируемыми саккадами.

Таким образом, глазодвигательные нарушения при БГ можно охарактеризовать как сочетание ряда гиперкинетических глазодвигательных нарушений и клинической недостаточности конвергенции. Учитывая, что в

отечественной и иностранной литературе нами не было найдено термина, обобщающего такие симптомы, как нарушение характера следящих движений, инициации саккад, снижение скорости и несоразмерность саккад, объединенные общим механизмом развития, мы считаем необходимым предложить к использованию описательный термин – «синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений». В качестве механизма развития названных нарушений мы рассматриваем дегенерацию ядер моста, стрионигральных нейронов и черной субстанции. В международной классификации болезней 10 пересмотра данный синдром может кодироваться как «Другие уточненные нарушения содружественного движения глаз», код Н 51.8. Подобный термин позволит отразить в диагнозе выявленную у пациента совокупность глазодвигательных нарушений, имеющую высокую диагностическую ценность для установления или уточнения неврологического диагноза. Отметим, что синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений может быть диагностирован как офтальмологом, так и неврологом, и является высокоспецифичным, но не патогномичным для БГ, и может обнаруживаться при ряде экстрапирамидных расстройств.

Поиск связей между офтальмологическими, клиническими и генетическими параметрами у пациентов на преманифестной и манифестной стадиях БГ показал наличие ряда корреляций. Снижение цветоразличения в оттенках синего ($r=0,416$, $p=0,014$) и зеленого цветов ($r=0,489$, $p=0,003$), уменьшение толщины комплекса ГКС ($r=-0,657$, $p=0,003$) и СНВС в височном квадранте ($r=-0,590$, $p=0,010$) 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 ($r=0,648$, $p<0,001$) указывает на единство патогенеза различных двигательных расстройств у больных БГ.

Худшие показатели контрастной чувствительности ($r=-0,627$, $p=0,001$), толщины хориоидеи ($r=-0,342$, $p=0,031$), комплекса ГКС ($r=-0,487$, $p=0,001$),

перипапиллярного СНВС ($r=-0,389$, $p=0,014$) и конвергенции ($r=0,361$, $p=0,012$) отмечались у пациентов с бóльшим количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина, что демонстрирует влияние генетической отягощенности на выраженность офтальмологических нарушений.

При увеличении стажа болезни уменьшалась толщина хориоидеи ($r=-0,619$, $p<0,001$), что, вероятно, связано с прогрессирующим отложением мутантного гентингина в стенке микрососудов и нарастании вегетативной дисрегуляции с увеличением длительности течения заболевания. Кроме того, у пациентов с большей длительностью течения заболевания определялась меньшая средняя толщина комплекса ГКС ($r=-0,440$, $p=0,003$) и перипапиллярного СНВС ($r=-0,470$, $p=0,002$), что согласуется с прогрессирующим характером нейродегенеративного процесса в ЦНС при БГ.

Таким образом, у пациентов на манифестной стадии БГ с большей тяжестью заболевания, определяемой выраженностью двигательных нарушений, длительностью течения болезни и количеством ЦАГ-повторов, синдромы оптической невротии и глазодвигательных нарушений выражены в большей степени, что проявляется депрессией зрительных функций, снижением толщины слоев сетчатки и увеличением расстояния до ближайшей точки конвергенции.

Для оценки диагностического потенциала офтальмологического обследования в диагностике преманифестной стадии носительства гена БГ был проведен ROC-анализ в отношении структурных и функциональных параметров, показавших статистически значимое отличие при сравнении преманифестной БГ и группы контроля. Наибольшей диагностической значимостью среди показателей зрительных функций отличались значения порогов цветоразличения в оттенках синего цвета (площадь под кривой, $AUC=0,863$, $p<0,001$) и зеленого цветов ($AUC=0,716$, $p=0,009$). Среди показателей ОКТ сетчатки и диска зрительного нерва наибольшие значения площади под кривой имели толщина комплекса ГКС ($AUC=0,868$, $p<0,001$), средняя толщина СНВС ($AUC=0,777$, $p=0,001$), толщина СНВС в височном секторе ($AUC=0,889$, $p<0,001$) и толщина хориоидеи ($AUC=0,726$, $p=0,007$). Значения площади под кривой, близкие к 1,

говорят о сочетании высокой чувствительности и специфичности исследуемых параметров в диагностике БГ. Высокая диагностическая ценность исследуемых показателей подтверждает целесообразность включения офтальмологического обследования в алгоритм выявления доклинической стадии нейродегенерации при БГ и других нейродегенеративных заболеваниях со сходным патогенезом и аналогичным паттерном ретинальной нейродегенерации.

Обобщение результатов собственных исследований, посвященных изучению офтальмологического статуса при БГ, представлено в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика офтальмологических проявлений БГ по результатам собственных исследований

Параметр	Поражается на преманифестной стадии БГ	Поражается на манифестной стадии БГ	Ценность в качестве биомаркера	Корреляция с неврологическими и генетическими характеристиками
Острота зрения	Нет	Нет	Нет	Нет
Контрастная чувствительность	Да	Да	Нет	Да
Пороги цветоразличения	Да	Да	Да	Да
Статическая периметрия	Нет	Нет	Нет	Нет
Бинокулярное зрение	Нет	Нет	Нет	Нет
Реакции зрачка	Нет	Нет	Нет	Нет
Конвергенция	Да	Да	Да	Да
АВК	Нет	Нет	Нет	Нет

продолжение таблицы 16

Параметр	Поражается на преманифестной стадии БГ	Поражается на манифестной стадии БГ	Ценность в качестве биомаркера преманифестной стадии	Корреляция с неврологическими и генетическими характеристиками
Коэффициент кривизны сосудов	Нет	Нет	Нет	Нет
Толщина хориоидеи	Да	Да	Да	Да
Толщина сетчатки	Нет	Нет	Нет	Нет
Толщина комплекса ГКС	Да	Да	Да	Да
Толщина СНВС	Да	Да	Да	Да

На всех этапах исследования мы выявляли особенности выполнения диагностических методик в группе пациентов с БГ. Исследование поля зрения методом статической периметрии у манифестных пациентов с БГ было невыполнимо в силу двигательных и когнитивных нарушений. Развитие афазии на манифестной стадии БГ затрудняло получение устных ответов при исследовании цветового зрения: пациенты на манифестной стадии БГ допускали значительно больше ошибок при устном ответе, чем при выборе формы пятна из представленных на экране монитора ($p=0,045$). Компьютеризированные методики

исследования - компьютерная кампиметрия и контрастометрия исключали необходимость озвучивания ответа, что повышало достоверность исследования.

В результате, мы определили необходимый объем исследований офтальмологического статуса для пациентов с БГ, включающий визометрию, компьютерную контрастометрию, исследование порогов цветоразличения с помощью компьютерной кампиметрии, исследование глазодвигательных функций с оценкой конвергенции, саккад и следящих движений, а также ОКТ сетчатки, хориоидеи и диска зрительного нерва с оценкой толщины перипапиллярного СНВС, комплекса ГКС и субфовеальной толщины хориоидеи.

Междисциплинарный подход к изучению социально значимой проблемы ранней диагностики и мониторинга лечения нейродегенеративных заболеваний открывает новые биомаркеры нейродегенерации. Настоящее исследование впервые представило ряд неинвазивных количественно измеримых офтальмологических биомаркеров ранней асимптомной стадии нейродегенерации, полученных в группе пациентов с БГ. Установленный симптомокомплекс, характерный для БГ, во многом схож с нарушениями, наблюдаемыми при БП и БА, однако каждая нозология отличается патогенезом и паттерном наблюдаемых структурно-функциональных отклонений. В частности, парвоцеллюлярный паттерн ретиальной дегенерации, обнаруживаемый нами при БГ, сходен с БП и митохондриальными заболеваниями, и отличен от магноцеллюлярного паттерна при БА и глаукоме.

Определение специфических изменений структуры и функции зрительного анализатора на стадиях развития БГ, установление клинико-функциональных связей, выявление биомаркеров доклинической стадии и определение специфики обследования данной группы пациентов позволяет сформировать диагностическую программу для пациентов с подозрением или установленным диагнозом нейродегенеративного заболевания. Это облегчает решение задач, стоящих перед офтальмологом при работе с пациентами с нейродегенеративными заболеваниями, и повышает диагностическую ценность получаемых результатов.

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 квадрантах (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 кампиметрии, 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 перифовеальной зоне, истончение СНВС в височном квадранте, пациента следует направить на дообследование к неврологу с указанием на выявленные биомаркеры нейродегенеративного процесса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – артериовенозный коэффициент

БА – болезнь Альцгеймера

БГ – болезнь Гентингтона

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГКС – ганглиозные клетки сетчатки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВП – зрительные вызванные потенциалы головного мозга

МРТ - магнитная резонансная томография

ОКТ – оптическая когерентная томография

СНВС – слой нервных волокон сетчатки

ЦНС – центральная нервная система

AUC – площадь под кривой, статистический параметр ROC-анализа (area under curve)

HSL – цветовая модель виртуальной компьютерной среды «Hue, Saturation, Lightness»

Log КЧ – логарифм контрастной чувствительности

MMSE – краткая шкала оценки когнитивного статуса (Mini-Mental State Examination)

NEVHI – «северо-восточный опросник зрительных галлюцинаций» (North East Visual Hallucinations Interview)

UHDRS – унифицированная шкала оценки болезни Гентингтона (Unified Huntington's Disease Rating Scale)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аленикова, О.А. Клиническое значение и патогенез зрительных нарушений при болезни Паркинсона (обзор литературы) / О.А. Аленикова, С.А. Лихачев, О.И. Давыдова // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 3 – С. 4–10.
2. Антонова, В.А. Клинико-морфологический полиморфизм болезни Гентингтона: дисс. ... кандидата мед. наук 14.01.11 / Антонова Виктория Антоновна. – Нижний Новгород, 2014. – 117 с.
3. Боголепова, А.Н. Перспективы диагностики болезни Альцгеймера с использованием оптической когерентной томографии / А.Н. Боголепова, А.Н. Журавлева, Е.В. Махнович // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 112–117.
4. Гладкова, Н.Д. Оптическая когерентная томография в ряду методов медицинской визуализации: Курс лекций // Н. Новгород: ИПФ РАН, 2005. – 324 с.
5. Глаукома и болезнь Альцгеймера: поиск морфологических доказательств тождественности / С.Э. Аветисов и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 56, № 4. – С. 24–32.
6. Еричев, В.П. Оптическая когерентная томография сетчатки и зрительного нерва в диагностике болезни Альцгеймера / В.П. Еричев, Л.А. Панюшкина, А.В. Фомин // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. – 2013. – № 1. – С. 5–10.
7. Изменение сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом в течение 3-летнего периода / М.А. Жосткова и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. № 10–2. – С. 35–41.
8. Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2016. – №1. – 3–11.

9. Иллариошкин, С.Н. Болезнь Гентингтона : Монография / С.Н. Иллариошкин, С.А. Ключников, Ю.А. Селивёрстов. – М.: ООО «Издательское предприятие «Атмосфера», 2018. – 472 с.
10. Ключников, С.А. Глазодвигательные расстройства в практике невролога / С.А. Ключников, Г.А. Азиатская // Нервные болезни. – 2015. – № 4. – С. 41–47.
11. Копишинская, С.В. Болезнь Гентингтона / С.В. Копишинская, В.А. Антонова, А.В. Густов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, №1. – 74–79.
12. Курышева, Н.И. Сосудистая теория патогенеза глаукомной оптиконейропатии: обоснование с позиций анатомии и физиологии глазного кровотока. Часть 1. // Национальный журнал глаукома. – 2017. – Т. 16, № 3. – с. 90–97
13. Максимова, Е.М. Нейромедиаторы сетчатки и перестройки в нервных слоях сетчатки при дегенерации фоторецепторов // Сенсорные системы. – 2008. – Т. 22, №1. – 36-51.
14. Молекулярно–генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний / С.Н. Иллариошкин и др. // Генетика. – 2004. – Т. 40. № 6. – С. 816–826.
15. Нейроархитектоника сетчатки пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения (предварительные результаты) / А.С. Тиганов и др. // Офтальмология. – 2012. – Т. 9. № 4. – С. 43–46.
16. Нейроархитектоника сетчатки при рассеянном склерозе: диагностические возможности оптической когерентной томографии (предварительные результаты) / В.С. Акопян и др. // Офтальмология. – 2011. – Т. 8., № 1. – С. 32–36.
17. Нейродегенеративные изменения сетчатки при болезни Альцгеймера, синдроме мягкого когнитивного снижения и глаукоме / В.С. Акопян и др. // Психиатрия. – 2016. – Т.4, № 72. – С. 33–40.

18. Нейрофизиологические маркеры преклинической стадии болезни Гентингтона и их значение для диагностики и прогноза развития заболевания / Н.В. Пономарева и др. // Нервные болезни. – 2016. – № 2. – С. 2–9.

19. Нейрофизиологические маркеры преклинической стадии болезни Гентингтона и их зависимость от тяжести мутаций в гене гентингина / Н.В. Пономарева и др. // В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс". – 2014. – С. 264–268.

20. Новые перспективы ранней диагностики оптического неврита и рассеянного склероза / В.М. Малов и др. // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. XLII, № 1. – С. 71–74.

21. Опыт международного сотрудничества по интеграции исследовательской и социально ориентированной деятельности на примере изучения болезни Гентингтона / Е.Н. Юдина и др. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2012. – № 3. – С. 8–13.

22. Опыт применения МРТ–морфометрии при болезни Гентингтона / Е.Н. Юдина и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – № 4. – 2013. – С. 16–19.

23. Оценка пространственно-контрастной чувствительности при артификации / А.Д. Чупров и др. // Российский офтальмологический журнал. - 2013. - Т.6, № 1. - С. 54-57.

24. Панюшкина, Л.А. Клинико–морфологические особенности зрительного пути при глаукоме и при болезни Альцгеймера: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.07 / Панюшкина Людмила Александровна. – М., 2015. – 24 с.

25. Перечень редких (орфанных) заболеваний. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8048>

26. Повреждение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки при рассеянном склерозе / М.В. Давыдовская и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 2–2. – С. 47–51.

27. Психические нарушения при болезни Гентингтона / С.А. Ключников и др. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 46–51.

28. Разработка технологии событийно–связанной телеметрии для исследования когнитивных функций / С.А. Полевая и др. // XVIII Международная научно–техническая конференция «Нейроинформатика – 2016»: Сборник научных трудов. М.: НИЯУ МИФИ. – 2016. – С. 34–44.

29. Селивёрстов, Ю.А. Дифференциальная диагностика хорей / Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников // Нервные болезни. – 2015. – № 1. – С. 6–15.

30. Селиверстов, Ю.А. Клинико–нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной магнитно–резонансной томографии покоя / Ю.А. Селиверстов и др. // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 11–21.

31. Селивёрстов, Ю.А. Современные возможности нейровизуализации при болезни Гентингтона / Ю.А. Селивёрстов и др. // В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс". – 2017. – С. 247–252.

32. Селивёрстов, Ю.А. Эпидемиология болезни Гентингтона: состояние вопроса в мире и России / Ю.А. Селивёрстов, С.А. Ключников, С.Н. Иллариошкин // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2015. – № 5. – С. 72–73.

33. Семенова, Н.С. Методы калиброметрического анализа сосудов сетчатки. Обзор литературы / Н.С. Семенова, В.С. Акопян, А.С. Родин // Офтальмология. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 14–17.

34. Синеок, Е.В. Ранняя диагностика нейродегенеративных изменений при рассеянном склерозе на основе программы диагностики сетчатки / Е.В.

Синеок, И.В. Малов, Я.В. Власов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 8–2. – С. 9–13.

35. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера / В.П. Еричев и др. // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 5–13.

36. Степушина, О.А. Сочетанное использование адаптивной оптики и метода калибromетрии в прогнозировании окклюзии ретинальных вен при венозной окклюзии парного глаза у пациентов с аномалиями рефракции / О.А. Степушина, А.В. Большунов, И.Г. Сметанкин // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 109–112.

37. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва при поражении центрального нейрона зрительного пути / Елисеева, Н.М. и др. // Вестник офтальмологии // 2017. – Т. 133, № 4. – С. 25–30.

38. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера / С.Э. Аветисов и др. // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, №1. – С. 4-11.

39. Функциональные исследования зрительных каналов: физиологические основы / М.В. Зуева и др. // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, №1. – С. 97-102.

40. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии / Н.И. Курьшева и др. // Глаукома. – 2013. – №4. – С. 73–83

41. Чеснокова, Н.Б. Патология органа зрения как одно из проявлений болезни Паркинсона / Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, М.В. Угрюмов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 9. – С. 124–131.

42. Шамшинова, А.М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А.М. Шамшинова, В.В. Волков // М.: «Медицина». – 1999. – 416 с.

43. Шеремет, Н.Л. Диагностика оптических нейропатий различного генеза: дис. ... д-ра мед. наук 14.01.07 / Шеремет Наталия Леонидовна. – М., 2015. – 297 с.
44. Эпидемиология болезни Гентингтона в Российской Федерации / Ю.А. Селивёрстов и др. // В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М.: ЗАО "РКИ Соверо пресс". – 2017. – С. 244–246.
45. Юдина, Е.Н. Оценка распространения и течения нейродегенеративного процесса при болезни Гентингтона методом воксель-ориентированной МРТ-морфометрии / Е.Н. Юдина, Р.Н. Коновалов, С.Н. Иллариошкин // Клиническая неврология. – № 4. – 2013. – С. 20–23.
46. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? / L. Balk et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2014. – Vol. 85. – P. 782–9.
47. A new method to measure peripheral retinal vascular caliber over an extended area / C. Cheung et al. // Microcirculation. – 2010. – Vol. 17. – P. 495–503.
48. A new motor synergy that serves the needs of oculomotor and eye lid systems while keeping the downtime of vision minimal / M. Khazali et al. // eLife. – 2016. – Vol. 5. – P. e16290.
49. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: Implications for their use as bioenergetic biomarkers / P.A. Kramer et al. // Redox Biol. – 2014. – Vol. 2. – P. 206–10.
50. A semi-structured interview to assess visual hallucinations in older people / U.P. Mosimann et al. // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2008. – Vol. 23. – P. 712–718.
51. Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin oligomers in Huntington's disease: implications for selective neuronal damage / U. Shirendeb et al. // Hum. Mol. Genet. – 2011. – Vol. 20. – P. 1438-1455.

52. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease / R. Leigh et al. // *Neurology*. – 1983. – Vol. 33. – P. 1268–1268.
53. Alizadeh, Y. Reproducibility of optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements before and after pupil dilation / Y. Alizadeh, M.R. Panjtanpanah, M.J. Mohammadi // *J. Ophthalmic. Vis. Res.* – 2014. – Vol. 9. – P. 38–43.
54. Altered brain mechanisms of emotion processing in pre-manifest Huntington's disease / M.J. Novak et al. // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – P. 1165–1179.
55. Alzheimer's Disease-Associated Cerebrospinal Fluid (CSF) Biomarkers do not Correlate with CSF Volumes or CSF Production Rate / M. Edsbacke et al. // *J. Alzheimers Dis.* – 2017. – Vol. 58. – P. 821-828.
56. Analysis of primary visual cortex in dementia with Lewy bodies indicates GABAergic involvement associated with recurrent complex visual hallucinations / A. Khundakar et al. // *Acta Neuropathol. Commun.* – 2016. – Vol. 4. – P. 66.
57. Artal, P. Monochromatic modulation transfer function of the human eye for different pupil diameters: an analytical expression / P. Artal, R. Navarro // *Journal of the Optical Society of America*. – 1994. – Vol. 11. - P. 246–249.
58. Artifacts in optical coherence tomography / J. Chhablani et al. // *Saudi J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 28, №2. – P. 81–7.
59. Association Between Alzheimer's Disease and Glaucoma: A Study Based on Heidelberg Retinal Tomography and Frequency Doubling Technology Perimetry / Massimo Cesareo et al. // *Frontiers in neuroscience*. – 2015. - Vol. 9. – P. 479.
60. Association between glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: A systematic review of observational studies / X. Xu et al. // *Acta Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 97. – P. 665-671.
61. Associations between contrast sensitivity and aging / R. Liutkevičienė et al. // *Medicina (Kaunas)*. – 2013. – Vol. 49, №6. – P. 273–7.
62. Attenuated pupillary light responses and downregulation of opsin expression parallel decline in circadian disruption in two different mouse models of

Huntington's disease / K. Ouk et al. // *Human Molecular Genetics*. – 2016. – Vol. 25. – P. 5418–5432.

63. Aynsworth, C. Measures of visual hallucinations: Review and recommendations / C. Aynsworth, D. Collerton, R. Dudley // *Clin Psychol Rev*. – 2017. – Vol. 57. – P. 164–182.

64. Bach, M. The Freiburg Visual Acuity Test–Variability unchanged by post-hoc re-analysis // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 245. – P. 965–971.

65. BAG1 modulates huntingtin toxicity, aggregation, degradation, and subcellular distribution / K. Sroka et al. // *J. Neurochem*. – 2009. – Vol. 111. – P. 801–807.

66. Behavioral measures of saccade latency and inhibition in manifest and premanifest Huntington's disease / T.H. Turner et al. // *Journal of Motor Behavior*. – 2011. – Vol. 43. – P. 295–302.

67. Biological and clinical changes in premanifest and early stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: the 12-month longitudinal analysis / S.J. Tabrizi et al. // *Lancet Neurol*. – 2011. – Vol. 10. – P. 31–42.

68. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework / A. J. Atkinson et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 69. - P. 89–95.

69. Bodis-Wollner, I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord*. – 2013. – Vol. 19. – P. 1–14.

70. Brain-Computer Interface and Neurofeedback Technologies: Current State, Problems and Clinical Prospects (Review) / A.I. Fedotchev et al. // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2017. – Vol. 9, №1. – P. 175–184.

71. Brain-derived neurotrophic factor in Huntington disease / I. Ferrer et al. // *Brain Res*. – 2000. – Vol. 866. – P. 257–261.

72. Brandt, J. Behavioral changes in Huntington Disease / J. Brandt // *Cogn. Behav. Neurol*. – 2018. – Vol. 31. – P. 26-35.

73. Categorising Visual Hallucinations in Early Parkinson's Disease / B. Clegg et al. // *J. Parkinsons Dis.* – 2018. – Vol. 8, №3. – P. 447-453.
74. Cellular localization and development of neuronal intranuclear inclusions in striatal and cortical neurons in R6/2 transgenic mice / Meade C.A. et al. // *J. Comp. Neurol.* – 2002. – Vol. 449. – P. 241–269.
75. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity / H.D. Rosas et al. // *Brain.* – 2008. – Vol. 131. – P. 1057–1068.
76. Cerebrovascular and blood–brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology / J. Drouin–Ouellet et al. // *Ann Neurol.* – 2015. – Vol. 78. – P. 160–177.
77. Chakraborty, R. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics / R. Chakraborty, S.A. Read, M.J. Collins // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5121–9.
78. Chen, J.J. Complex relationships between cerebral blood flow and brain atrophy in early Huntington's disease / J.J. Chen, D.H. Salat, H.D. Rosas // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 59, № 2. – P. 1043-51.
79. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography / M. Gharbiya et al. // *J. Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 40. – P. 907–17.
80. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging / J. Cunha et al. // *Alzheimers Dement (Amst).* – 2017. – Vol. 8. – P. 11–17.
81. Choroidal Volume Variations with Age, Axial Length, and Sex in Healthy Subjects: A Three-Dimensional Analysis / G. Barteselli et al. // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119. – P. 2572-2578.
82. Chua, J. Functional remodeling of glutamate receptors by inner retinal neurons occurs from an early stage of retinal degeneration / J. Chua, E.L. Fletcher, M. Kalloniatis // *J Comp Neurol.* – 2009. – Vol. 514. – P. 473–491.

83. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects / S. Usui et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2012. – Vol. 53. – P. 2300–7.

84. Circadian rhythm and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease / B.E. Diago et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2017. – Vol. 44. – P. 95–100.

85. Circadian rhythm of contrast sensitivity is regulated by a dopamine–neuronal PAS–domain protein 2–adenylyl cyclase 1 signaling pathway in retinal ganglion cells / C.K. Hwang et al. // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33, №38. – P. 14989–97.

86. Clifford, C.W. Visual perception: knowing what to expect // *Curr Biol.* – 2012. - Vol. 22, №7. - P. R223-5.

87. Clinical characteristics of disclosed visual hallucinations in users of an Early Intervention in Psychosis Service / R. Dudley et al. // *Psychosis–Psychological Social and Integrative Approaches.* – 2013. – Vol. 5, №2. – P. 127–133.

88. Cognitive and autonomic dysfunction in presymptomatic and early Huntington's disease / J. Kopal et al. // *J. Neurol.* – 2014. - Vol. 261. - P. 1119-1125.

89. Cognitive decline in Huntington's disease expansion gene carriers. / V. Baake et al. // *Cortex.* – 2017. – Vol. 95. – P. 51-62.

90. Color discrimination errors associate with axial motor impairments in Parkinson's disease / N. Bohnen, et al. // *Movement Disorders Clinical Practice.* - 2017. – Vol. 4, №6. – P. 864-869.

91. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease / E. Garcia-Martin et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, №5. – P. e0177163.

92. Comparison of visual evoked potentials and retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease / R. Kromer et al. // *Front. Neurol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 203.

93. Compensatory shifts in visual perception are associated with hallucinations in Lewy body disorders / A.R. Bowman et al. // *Cogn Res Princ Implic.* – 2017. – Vol. 2, №1. – P. 26.
94. Contrast sensitivity with bifocal intraocular lenses is halved, as measured with the Freiburg Vision Test (FrACT), yet patients are happy / A. Anton et al. // *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 252, №3. – P. 539–544.
95. Convergence insufficiency with normal parameters / S. Shippman et al. // *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* – 1983. – Vol. 20. – P. 158–61.
96. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients / V. Parisi et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40, №11. – P. 2520–7.
97. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature / P. Nelson et al. // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2012. – Vol. 71. – P. 362–381.
98. Correlation of inner retinal thickness evaluated by spectral-domain optical coherence tomography and contrast sensitivity in Parkinson disease / C.R. Adam et al. // *J Neuroophthalmol.* – 2013. – Vol. 33, №2. – P. 137–42.
99. Critchley, B.J. Neuro-Cardio Mechanisms in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders / B.J. Critchley, M. Isalan, M. Mielcarek // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 559.
100. Crook, Z.R. Huntington's disease: can mice lead the way to treatment? / Z.R. Crook, D. Housman // *Neuron.* – 2011. – Vol. 69. – P. 423–435.
101. Cup-to-disc and arteriole-to-venule ratios in children aged 6–7 and 12–13 years / J.F. McClelland et al. // *Ophthalmic Physiol. Opt.* – 2011. – Vol. 32. – P. 31–38.
102. Cup-to-disc and arteriole-to-venule ratios in preterm birth / J. Kim et al. // *Eye.* – 2015. – Vol. 29. – P. 1167–1172.
103. de Vries-Knoppert, W. Patterns of retrograde axonal degeneration in the visual system / W. de Vries-Knoppert, J. Baaijen, A. Petzold // *Brain.* – 2019. – Vol. 142. – P. 2775-2786.

104. Decreased retinal thickness in patients with Alzheimer's disease is correlated with disease severity / Kim JI, Kang BH. // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, No 11. – P. e0224180.

105. Deep learning based topology guaranteed surface and MME segmentation of multiple sclerosis subjects from retinal OCT / Y. He et al. // Biomed Opt Express. – 2019. – Vol. 10. – P. 5042-5058.

106. Detection of Retinal Nerve Fiber Layer Defects in Alzheimer's Disease Using SD-OCT / R. Kromer et al. // Front. Psychiatry. – 2014. – Vol. 5. – P. 22.

107. Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: searching new biomarkers / M.P. Bambo et al. // Acta Ophthalmol. – 2014. – Vol. 92, №7. – P. e581-2.

108. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration / E. Garcia-Martin et al. // Am. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 157. – P. 470–478.e2.

109. Does retina play a role in Parkinson's Disease? / S. Mohana Devi et al. // Acta Neurol. Belg. – 2020. – <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01274-w>

110. Dopamine D1 receptors regulate the light dependent development of retinal synaptic responses / Q. He et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. e79625.

111. Dopamine deficiency contributes to early visual dysfunction in a rodent model of type 1 diabetes / M.H. Aung et al. // J Neurosci. – 2014. – Vol. 34, №3. – P. 726–36.

112. Eaganathan, U. Analysis of various color models in medical image processing // International Journal of Pharmacy and Technology. – 2016. – Vol. 8. – P. 22926–22936

113. Eddy, C Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease / C. Eddy, E. Parkinson, H. Rickards // Lancet Psychiatry. – 2016– Vol. 11. – P. 1079-1086.

114. Effect of scan quality on diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography in glaucoma / H.L. Rao et al. // Am. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 157. – P. 719–27.e1.

115. Effects of CAG repeat length, HTT protein length and protein context on cerebral metabolism measured using magnetic resonance spectroscopy in transgenic mouse models of Huntington's disease / B.G. Jenkins et al. // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 95, №2. – P. 553–562.

116. Ellenberger, C. The visually evoked potential in Huntington disease / C. Jr Ellenberger, D.J. Petro, S.B. Ziegler // *Neurology.* – 1978. – Vol. 28. – P. 95–7.

117. Emerging ocular biomarkers of Alzheimer disease / P. van Wijngaarden et al. // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 45. – P. 54–61.

118. Epidemiology of Huntington disease in Cyprus: A 20-year retrospective study / C. Demetriou et al. // *Clin Genet.* – 2018. – Vol. 93. – P. 656–664.

119. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography / H. Bayhan et al. // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 43. – P. 145–151.

120. Event-related telemetry (ERT) technology for study of cognitive functions / S. Polevaya et al. // *International Journal of Psychophysiology.* – 2016. – Vol. 108. – P. 87–88.

121. Evoked potentials in Huntington's disease. A comparative and longitudinal study / A.L. Ehle et al. // *Arch Neurol.* – 1984. – Vol. 41. – P. 379–382.

122. Eye-head coordination in moderately affected Huntington's disease patients: do head movements facilitate gaze shifts? / W. Becker et al. // *Experimental Brain Research.* – 2009. – Vol. 192. – P. 97–112.

123. Fielding, J. The role of the basal ganglia in the control of automatic visuospatial attention / J. Fielding, N. Georgiou-Karistianis, O. White // *Journal of the International Neuropsychological Society.* – 2006. – Vol. 12. – P. 657–667.

124. Fine-structural analysis and connexin expression in the retina of a transgenic model of Huntington's disease / E. Petrasch-Parwez et al. // *J. Comp. Neurol.* – 2004. – Vol. 479. – P. 181–197.

125. Fisher, E. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk / E. Fisher, M. Hayden // *Mov. Disord.* 2013. – Vol. 29. – P. 105–114.

126. Fjeldstad, A. Optical coherence tomography as a biomarker in multiple sclerosis / A. Fjeldstad, N. Carlson, J. Rose // *Expert Opin. Med. Diagn.* – 2012. – Vol. 6. – P. 593–604.

127. Functional impairment of precerebral arteries in Huntington disease / J. Kobal et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 372. – P. 363–368.

128. Garcia–Martin, E. Three–dimensional geometries representing the retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis, optic neuritis, and healthy eyes / E. Garcia–Martin, B. Calvo, M. Malvè // *Ophthalmic Res.* – 2013. – Vol. 50. – P. 72–81.

129. Gardoni, F. Modulation of the glutamatergic transmission by Dopamine: a focus on Parkinson, Huntington and Addiction diseases / F. Gardoni, C. Bellone // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* – 2015. – Vol. 9. - P. 25.

130. Gauntlett–Gilbert, J. Visual hallucinations in psychiatric conditions: Appraisals and their relationship to distress / J. Gauntlett–Gilbert, E. Kuipers // *British Journal of Clinical Psychology.* – 2005. – Vol. 44. – P. 77–87.

131. Ghosh, R. Clinical Features of Huntington's Disease / R. Ghosh, S. Tabrizi // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1049. – P. 1–28.

132. Glaucoma, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease: an 8-year population-based follow-up study / I-Chan Lin et al. // *PloS one.* – 2014. - Vol. 9. – P. e108938.

133. Glaucoma: the retina and beyond / Benjamin Michael Davis et al. // *Acta neuropathological.* – 2016. - Vol. 132, №6. – P. 807-826.

134. Gorges, M. Alterations of Eye Movement Control in Neurodegenerative Movement Disorders / M. Gorges, E.H. Pinkhardt, J. Kassubek // *J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 658243.

135. Greater attenuation of retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer's disease patients / Z. Shi et al. // *J. Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 40, №2. – P. 277–83.

136. Greenberg, B.M. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials / B.M. Greenberg, E. Frohman // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2010. – Vol. 3, №3. – P. 153–60.

137. Hallucinations in neurodegenerative diseases / L. Burghaus et al. // *CNS Neurosci Ther.* – 2012. – Vol. 18, №2. – P. 149–59.
138. Heidary, G. Neuro–Ophthalmic Manifestations of Pediatric Neurodegenerative Disease // *Journal of Neuro–Ophthalmology.* – 2017. – Vol. 37. – P. S4–S13.
139. Hennerici, M. Evoked potentials in patients with Huntington’s disease and their offspring. II. Visual evoked potentials / M. Hennerici, V. Hömberg, H.W. Lange // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1985. – Vol. 62, №3. – P. 167–176.
140. High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease / A.U. Bayer et al. // *Eur. Neurol.* – 2002. – Vol. 47, №3. – P. 165–8.
141. Hood, D.C. On improving the use of OCT imaging for detecting glaucomatous damage / D.C. Hood, A.S. Raza // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – Suppl 2. – P. ii1–ii9.
142. Human Vision and Perception / M. Ramamurthy, V. Lakshminarayanan // *Handbook of Advanced Lighting Technology.* – 2015. – P. 1–23.
143. Huntington disease / G. Bates et al. // *Nat Rev Dis Primers.* – 2015. – Vol. 1. – P. 15005.
144. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics / C. Ross et al. // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 204–216.
145. Huntington Study Group HART Investigators. A randomized, double–blind, placebo–controlled trial of pridopidine in Huntington’s disease // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1407–1415.
146. Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial // *Neurology.* – 2006. – Vol. 66. – P. 366–372.
147. Huntington Study Group. Unified Huntington’s Disease Rating Scale: reliability and consistency // *Mov Disord.* - 1996. - Vol. 11. - P. 136–142.
148. Huntington’s Disease iPSC–Derived Brain Microvascular Endothelial Cells Reveal WNT–Mediated Angiogenic and Blood–Brain Barrier Deficits / R. Lim et al. // *Cell reports.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1365–1377.

149. Identification of Amyloid Plaques in Retinas from Alzheimer's Patients and Noninvasive In Vivo Optical Imaging of Retinal Plaques in a Mouse Model / M. Koronyo-Hamaoui et al. // *Neuroimage*. – 2011. – Vol. 54S1. – P. S204–S217.

150. Identifying Specific Interpretations and Use of Safety Behaviours in People with Distressing Visual Hallucinations: An Exploratory Study / R. Dudley et al. // *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. – 2012. – Vol. 40. – P. 367–375.

151. Imaging reveals optic tract degeneration in hemianopia / H. Bridge et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. – 2011. – Vol. 52. – P. 382–8.

152. Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease / A. Ridder et al. // *Parkinsonism Relat. Disord*. – 2017. – Vol. 34. – P. 15-19.

153. Impairment of blood–brain barrier is an early event in R6/2 mouse model of Huntington Disease / A. Di Pardo et al. // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – P. 41316.

154. Increased brain tissue sodium concentration in Huntington's disease – a sodium imaging study at 4 T. / K. Reetz et al. // *NeuroImage*. – 2012. – Vol. 63. – P. 517–524.

155. Influence of cataract surgery on repeatability and measurements of spectral domain optical coherence tomography / M.P. Bambo et al. // *Br. J. Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 98, №1. – P. 52–8.

156. Inhibitory control during smooth pursuit in Parkinson's disease and Huntington's disease / T. Henderson et al. // *Mov Disord*. – 2011. – Vol. 26, №10. – P. 1893–9.

157. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease / E.M. Shrier et al. // *J. Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 728457.

158. Intravitreal Administration of HA-1077, a ROCK Inhibitor, Improves Retinal Function in a Mouse Model of Huntington Disease / M. Li et al. // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – P. e56026.

159. Is the retina affected in Huntington disease? / E. Petrasch-Parwez et al // *Acta Neuropathol*. – 2005. – Vol. 110. – P. 523–525.

160. Jindahra, P. The time course of retrograde trans-synaptic degeneration following occipital lobe damage in humans / P. Jindahra, A. Petrie, G.T. Plant // *Brain*. – 2012. – Vol. 135. – P. 534–41.

161. Johnson, E. Huntington's disease: Brain imaging in Huntington's disease / E. Johnson, S. Gregory // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* – 2019. – Vol. 165. – P. 321-369.

162. Kaemmerer, W.F. The effects of huntingtin-lowering: what do we know so far? / W.F. Kaemmerer, R.C. Grondin. – *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* -2019. – Vol. 9. – P. 3–17.

163. Kalaria, R.N. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? / R.N. Kalaria, R. Akinyemi, M. Ihara // *J. Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 322. – P. 141–7.

164. Kay, C. Epidemiology of Huntington disease / C. Kay, M.R. Hayden, B.R. Leavitt // *Handb. Clin. Neurol.* – 2017. – Vol. 144. – P. 31-46.

165. Kersten, H. Ophthalmic manifestations of inherited neurodegenerative disorders / H. Kersten, R. Roxburgh, H. Danesh-Meyer // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10. – P. 349–362.

166. 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.

167. Lateral interactions in the outer retina / W.B. Thoreson et al. // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2012. – Vol. 31. – P. 407–441.

168. Laviers, H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature / H. Laviers, H. Zambarakji // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 252. – P. 1871–83.

169. Lee, C.S. Retinal Biomarkers of Alzheimer Disease // C.S. Lee, R.S. Apte // *Am. J. Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 218. – P. 337-341.

170. Localized Retinal Nerve Fiber Layer Defects and Stroke / D. Wang et al. // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 1651-6.

171. Lysenko, L. Melatonin-Responsive Complex Nocturnal Visual Hallucinations / L. Lysenko, S. Bhat // *J. Clin. Sleep Med.* – 2018. – Vol. 14. – P. 687-691.

172. Macular pigment, visual function, and macular disease among subjects with Alzheimer's disease: an exploratory study / J.M. Nolan et al. // *J. Alzheimers Dis.* – 2014. – Vol. 42. – P. 1191-202.

173. Macular thickness as a potential biomarker of mild Alzheimer's disease / E.S. Garcia–Martin et al. // *Ophthalmology.* – 2014. – Vol. 121. – P. 1149–1151.

174. Mapping of Macular Substructures with Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis / O. Tan et al. // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – P. 949–956.

175. Masland, R.H. The Neuronal Organization of the Retina // *Neuron.* – 2012. – Vol. 76. – P. 266–280.

176. Massey, T.H. The central role of DNA damage and repair in CAG repeat diseases / T.H. Massey, L. Jones // *Disease Models & Mechanisms.* – 2018. – Vol. 11. – P. dmm031930

177. McColgan, P. Huntington's disease: a clinical review / P. McColgan, S. Tabrizi // *Eur. J. Neurol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 24–34.

178. McGregor, M.L. Convergence insufficiency and vision therapy // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 61. – P. 621–30.

179. Measurement and classification of retinal vascular tortuosity / W. Hart et al. // *Int. J. Med. Inform.* – 1999. – Vol. 53. – P. 239–252.

180. Metabolic network abnormalities in early Huntington's disease: an ((18)F)FDG PET study / A. Feigin et al. // *J. Nucl. Med.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1591–1595.

181. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. Hubbard et al. // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106. – P. 2269–80.

182. Microvascular network alterations in the retina of patients with Alzheimer's disease / C. Cheung et al. // *Alzheimers Dement.* – 2014. – Vol. 10. – P. 135–142.

183. Millington, R.S. Quantifying the pattern of optic tract degeneration in human hemianopia / R.S. Millington, C.L. Yasuda, P. Jindahra // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85. – P. 379–86.

184. Mohsenin, A. Retinal vascular tortuosity in obstructive sleep apnea / A. Mohsenin, V. Mohsenin, R.A. Adelman // *Clinical Ophthalmology*. – 2013. – Vol. 7. – P. 787–792.

185. Morrison, P. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population / P. Morrison, S. Harding–Lester, A. Bradley // *Clin. Genet*. – 2010. – Vol. 80. – P. 281–286.

186. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease / C.E. Johanson et al. // *Cerebrospinal Fluid Res*. – 2008. – Vol. 5. – P. 10.

187. Mutant huntingtin gene–dose impacts on aggregate deposition, DARPP32 expression and neuroinflammation in HdhQ150 mice / D. Young et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – P. e75108.

188. Natural history of Huntington disease / E. Dorsey et al. // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70. – P. 1520–1530.

189. Nearpoint of convergence: test procedure, target selection, and normative data / M. Scheiman et al. // *Optom. Vis. Sci*. – 2003. – Vol. 80. – P. 214–25.

190. Neural control of choroidal blood flow / A. Reiner et al. // *Prog. Retin. Eye Res*. – 2018. – Vol. 64. – P. 96–130.

191. Neurodegeneration of the retina in mouse models of Alzheimer's disease: what can we learn from the retina? / K. Chiu et al. // *Age (Dordr)*. – 2012. – Vol. 34. – P. 633–49.

192. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease / A. Serrano–Pozo et al. // *Cold Spring Harb. Perspect. Med*. – 2011. – Vol. 1. – P. a006189.

193. Neurovascular abnormalities in humans and mice with Huntington's disease / C. Lin et al. // *Exp. Neurol*. – 2013. – Vol. 250. – P. 20–30.

194. Neurovascular Dysfunction and Neurodegeneration in Dementia and Alzheimer's disease / A. Nelson et al. // *Biochimica et biophysica acta*. – 2016. – Vol. 1862. – P. 887–900.

195. Ocular Changes in TgF344–AD Rat Model of Alzheimer's Disease / Y. Tsai et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2014. – Vol. 55. – P. 523–534.
196. Ocular Manifestations of Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases: The Prospect of the Eye as a Tool for the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease / P. Colligris et al. // *J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 8538573.
197. Ocular Motor and Sensory Function in Parkinson Disease / Z. Almer et al. // *Ophthalmology.* – 2012. – Vol. 119. – P. 178–182.
198. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease / T.M. Blekher et al. // *Vision Res.* – 2004. – Vol. 44. – P. 2729–2736.
199. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease / S.L. Hicks et al. // *Progress in Brain Research.* – 2008. – Vol. 171. – P. 555–558.
200. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis / X. Wang et al. // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98. – P. 1368-73.
201. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis / X.-F. He et al. // *Int. J. Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 401–405.
202. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression / H. Kersten et al. // *J. Neurol.* – 2015. – Vol. 262. – P. 2457–2465.
203. Optical coherence tomography findings in Parkinson's disease / T.S. Aydin et al. // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2018. – Vol. 34. – P. 166-171.
204. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis / C. van Munster, B. Uitdehaag // *CNS Drugs.* – 2017. – Vol. 31. – P. 217-236.
205. Pandey, M. Huntington's disease: the coming of age / M. Pandey, U. Rajamma // *Journal of Genetics.* – 2018. – Vol. 97, № 3. – P. 649–664
206. Parisi, V. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients / V. Parisi, R. Restuccia, F. Fattapposta // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 112. – P. 1860–7.

207. Patterns of Retinal Ganglion Cell Damage in Neurodegenerative Disorders: Parvocellular vs Magnocellular Degeneration in Optical Coherence Tomography Studies / C. La Morgia et al. // *Front. Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 710.

208. Pcaf modulates polyglutamine pathology in a Drosophila model of Huntington's disease / L. Bodai et al. // *Neurodegener Dis.* – 2012. – Vol. 9. – P. 104–6.

209. Pelak, V.S. Vision in Alzheimer's disease: a focus on the anterior afferent pathway / V.S. Pelak, W. Hills // *Neurodegener. Dis. Manag.* – 2018. – Vol. 8. – P. 49–67.

210. Pelli, D.G. Measuring contrast sensitivity / D.G. Pelli, P. Bex // *Vision Res.* – 2013. – Vol. 90. – P. 10–4.

211. Pentland, A. Maximum likelihood estimation: The best PEST // *Percept. Psychophys.* – 1980. – Vol. 28. – P. 377–379.

212. Perceptual categorization is impaired in Huntington's disease: an electrophysiological study / A. Antal et al. // *Dement Geriatr Cogn Disord.* – 2003. – Vol. 16, №4. – P. 187–192.

213. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease / E.E. Tsironi et al. // *BMC Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 54.

214. Perry, C.J. Feature integration and object representations along the dorsal stream visual hierarchy / C.J. Perry, M. Fallah // *Front Comput Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 84.

215. Petukhov, A. Modeling of Communicative Individual Interactions Through the Theory of Information Images / A. Petukhov, S. Polevaya // *Current Psychology.* – 2016. – Vol. 36, №3. – P. 428–433.

216. Photoscreening for diabetic retinopathy: a comparison of image quality between film photography and digital imaging / C. Klais et al. // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 32. – P. 393–396.

217. Polyglutamine-expanded human huntingtin transgenes induce degeneration of Drosophila photoreceptor neurons / G.R. Jackson et al. // *Neuron.* – 1998. – Vol. 21. – P. 633–642.

218. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data / S.J. Tabrizi et al. // *Lancet Neurol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 42–53.

219. Preclinical retinal neurodegeneration in a model of multiple sclerosis / R. Fairless et al. // *J Neurosci.* – 2012. – Vol. 32. – P. 5585–97.

220. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data / S.J. Tabrizi et al. // *Lancet Neurol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 637–649.

221. Progressive retinal degeneration and dysfunction in R6 Huntington's disease mice / D. Helmlinger et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11. – P. 3351–3359.

222. Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: aPET study / N. Pavese et al. // *Brain.* – 2003. – Vol. 126. – P. 1127 – 1135.

223. Psychometric Properties and Characteristics of the North-East Visual Hallucinations Interview in Parkinson's Disease / K. Holiday et al. // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2017. – №5. – P. 717–723.

224. Psychosis in Huntington's disease [Электронный ресурс] / J. Perez-Perez et al. // *Mov Disord.* – 2016. – Vol. 31 (suppl 2). Режим доступа: <http://www.mdsabstracts.org/abstract/psychosis-in-huntingtons-disease/>. Accessed May 14, 2018.

225. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria / S. Schippling et al. // *Mult Scler.* – 2015. – Vol 21, №2. – P. 163–70.

226. Reflexive and volitional saccades: biomarkers of Huntington disease severity and progression / S.S. Patel et al. // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2012. – Vol. 313. – P. 35–41.

227. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease / H.D. Rosas et al. // *Neurology.* – 2002. – Vol. 58. – P. 695–701.

228. Reilmann, R. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history / R. Reilmann, B. Leavitt, C. Ross // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1335–1341.

229. Relations of low contrast visual acuity, quality of life and multiple sclerosis functional composite: a cross-sectional analysis / J. Schinzel et al. // *BMC Neurol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 31

230. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease / P.K. Iseri et al. // *J. Neuroophthalmol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 18–24.

231. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease / E. Garcia–Martin et al. // *Retina.* – 2014. – Vol. 34. – P. 971–80.

232. Retinal biomarkers provide “insight” into cortical pharmacology and disease / C.T. Nguyen et al. // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2017. – Vol. 175. – P. 151-177.

233. Retinal dysfunction in a presymptomatic patient with Huntington's disease / J. Knapp et al. // *Doc. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 3. – P. 213-221.

234. Retinal dysfunction, photoreceptor protein dysregulation and neuronal remodelling in the R6/1 mouse model of Huntington’s disease / A.H. Batcha et al. // *Neurobiol Dis.* – 2012. – Vol. 45. – P. 887–896.

235. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies / A. Chrysou et al. // *Parkinsonism Relat Disord.* – 2019. – Vol. 64. – P. 40-49.

236. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study / N. Cheung et al. // *Brain.* – 2010. – Vol. 133. – P. 1987–93.

237. Retinal microvascular network attenuation in Alzheimer’s disease / M. Williams et al. // *Alzheimers Dement (Amst).* – 2015. – Vol. 1. – P. 229–235.

238. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease / S. Kirbas et al. // *J. Neuroophthalmol.* – 2013. – Vol. 33. – P. 58–61.

239. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease / R. Inzelberg et al. // *Vision Res.* – 2004. – Vol. 44. – P. 2793–7.

240. Retinal Nerve Fibre Layer and Macular Thinning in Spinocerebellar Ataxia and Cerebellar Multisystem Atrophy / J.H. Pula et al. // *Neuroophthalmology.* – 2011. – Vol. 35(3). – P. 108–114.

241. Retinal nerve fibre layer loss in hereditary spastic paraplegias is restricted to complex phenotypes / S. Wiethoff et al. // *BMC Neurol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 143.

242. Retinal segmentation as noninvasive technique to demonstrate hyperplasia in ataxia of Charlevoix–Saguenay / E. Garcia–Martin et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 7137–42.

243. Retinal single–layer analysis in Parkinsonian syndromes: an optical coherence tomography study / M. Schneider et al. // *J. Neural. Transm.* – 2014. – Vol. 121. – P. 41–7.

244. Retinal single–layer analysis with optical coherence tomography shows inner retinal layer thinning in Huntington’s disease as a potential biomarker / D. Sevim et al // *Int Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 39, №3. – P. 611–621.

245. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis / J. den Haan et al. // *Alzheimer's & dementia.* – 2017. - Vol. 25. – P. 162–170.

246. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease / M. Satue et al. // *Br. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 98, №3. – P. 350–5.

247. Retinal thinning in Gaucher disease patients and carriers: results of a pilot study / A. McNeill et al. // *Mol. Genet. Metab.* – 2013. – Vol. 109, №2. – P. 221–3.

248. Retinal vascular biomarkers for early detection and monitoring of Alzheimer's disease / S. Frost et al. // *Transl. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 3. – P. e233.

249. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures / N. Patton et al. // *J. Anat.* – 2005. – Vol. 206. – P. 319–48.

250. Review: tauopathy in the retina and optic nerve: does it shadow pathological changes in the brain? / W.L. Ho et al. // *Mol. Vis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2700–10.

251. Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters / M. Knudtson et al. // *Curr Eye Res.* – 2003. – Vol. 27. – P. 143–9.

252. Richman, J. Contrast sensitivity basics and a critique of currently available tests / J. Richman, G.L. Spaeth, B. Wirostko // *J. Cataract Refract. Surg.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1100–6.

253. Roze, E. Pathophysiology of Huntington's disease: from huntingtin functions to potential treatments / E. Roze, F. Saudou, J. Caboche // *Curr. Opin. Neurol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 497–503.

254. Saccades in Huntington's disease: initiation defects and distractibility / A. Lasker et al. // *Neurology.* – 1987. – Vol. 37. – P. 364–370.

255. Saccades in Huntington's disease: slowing and dysmetria / A. Lasker et al. // *Neurology.* – 1988. – Vol. 38. – P. 427–431.

256. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease / T. Blekher et al. // *Neurology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 394–399.

257. Saccadic impairments in Huntington's disease / A. Peltsch et al. // *Exp. Brain Res.* – 2008. – Vol. 186. – P. 457–469.

258. Saccadometry: a new tool for evaluating presymptomatic Huntington patients / C.A. Antoniades et al. // *Neuroreport.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1133–1136.

259. Santhouse, A. M. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain / A.M. Santhouse, R.J. Howard, D. H. ffytche // *Brain.* – 2000. – Vol. 123. – P. 2055–2064.

260. Schulte, J. The biological function of the Huntingtin protein and its relevance to Huntington's disease pathology / J. Schulte, J.T. Littleton // *Curr. Trends Neurol.* – 2011. – №5. – P. 65–78.

261. Sciacca, G. Mutant huntingtin protein expression and blood–spinal cord barrier dysfunction in Huntington disease / G. Sciacca, F. Cicchetti // *Ann Neurol.* – 2017. – Vol. 82. – P. 981–994.

262. Serot, J.M. Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimer's disease / J.M. Serot, M.C. Béné, G.C. Faure // *Front Biosci.* – 2003. – №8. – P. s515–21.

263. Simao, L.M. The contribution of optical coherence tomography in neurodegenerative diseases // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 521–7.

264. Spectral–Domain Optical Coherence Tomography as a Potential Biomarker in Huntington's Disease / C. Andrade et al. // *Mov. Disord.* – 2016. – Vol. 31. – P. 377–383.

265. State of science: Choroidal thickness and systemic health / K. Tan et al. // *Surv. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 61. – P. 566–581.

266. Stimulus–response compatibility in Huntington's disease: a cognitive–neurophysiological analysis / C. Beste et al. // *J Neurophysiol.* – 2008. – Vol. 99. – P. 1213–1223.

267. Structural and functional changes of the visual cortex in early Huntington's disease / E.M. Coppen et al // *Hum. Brain Mapp.* – 2018. – Vol. 39. – P. 4776–4786.

268. Suppression of neurodegeneration and increased neurotransmission caused by expanded full–length huntingtin accumulating in the cytoplasm / E. Romero et al. // *Neuron.* – 2008. – Vol. 57. – P. 27–40.

269. Sweeney, M. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders / M. Sweeney, A. Sagare, B. Zlokovic // *Nature Reviews Neurology.* – 2018. – Vol. 14. – P. 133–150.

270. Takeda, S. The Takeda Three Colors Combination Test: A Screening Test for Detection of Very Mild Alzheimer's Disease / S. Takeda, K. Tajime, T. Taniguchi // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 2014. - Article ID 907316

271. Tannock, R. Colour naming deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder: a retinal dopaminergic hypothesis / R. Tannock, T. Banaschewski, D. Gold // *Behav Brain Funct.* – 2006. - Vol. 2. – P. 1–8.

272. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies / A. Cruz–Herranz et al. // *Neurology.* – 2016. – Vol. 86, №24. – P. 2303–2309.

273. The application of retinal fundus camera imaging in dementia: A systematic review / S. McGrory et al. // *Alzheimers Dement. (Amst)*. – 2017. – P. 91–107.

274. The association of CAG repeat length with clinical progression in Huntington disease / A. Rosenblatt et al. // *Neurology*. – 2006. – Vol. 66. – P. 1016–1020.

275. The Choroid And Lamina Cribrosa Is Affected In Patients With Parkinson's Disease: Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography Study / M. Eraslan et al. // *Acta Ophthalmologica*. – 2015. - Vol 94, № 1. – P. e68-e75.

276. The clinical picture of psychosis in manifest Huntington's disease: a comprehensive analysis of the Enroll-HD database / N. Rocha et al. // *Front. Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 930.

277. The cognitive burden in Huntington's disease: pathology, phenotype, and mechanisms of compensation / M. Papoutsis et al. // *Mov Disord.* – 2014. – Vol. 29. – P. 673–683.

278. The human premotor oculomotor brainstem system – can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington's disease? / U. Rüb et al. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 4–15.

279. The Impact of Acuity on Performance of Four Clinical Measures of Contrast Sensitivity in Alzheimer's Disease / S. Neergarder et al. // *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. – 2003. – Vol. 58. – P. 54–62.

280. The Neuropathology of Huntington's Disease: Classical Findings, Recent Developments and Correlation to Functional Neuroanatomy / U. Rüb et al. // *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. – 2015. – Vol. 217. – P. 1-146.

281. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment / P. Tewarie et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e34823.

282. The role of low intracranial pressure in the development of glaucoma in patients with Alzheimer's disease / P. Wostyn et al. // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2014. – Vol. 39. – P. 107–8.

283. The Role of the Endogenous Opioid System in the Control of Heart Rate Variability Under Cognitive Loads of Various Levels / S.B. Parin et al. // *Sovremennye tehnologii v medicine*. – 2014. – Vol. 6. – P. 116–126.

284. The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease / T.K. Khoo et al. // *Neurology*. – 2013. – Vol. 80. – P. 276–281.

285. The ubiquitin–proteasome system in retinal health and disease / L. Campello et al. // *Mol. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 47. – P. 790–810.

286. The visual cortex and visual cognition in Huntington's disease: An overview of current literature / E.M. Coppen et al. // *Behav. Brain Res.* – 2018. – Vol. 351. – P. 63-74

287. The visual cortex and visual cognition in Huntington's disease: An overview of current literature / E. Coppen et al. // *Behav. Brain Res.* – 2018. – Vol. 351. – P. 63-74.

288. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010 / A. Wimo et al. // *Alzheimers Dement.* – 2017. – Vol. 13. – P. 1–7.

289. Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy / X. Zhao et al. // *Curr. Eye Res.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1-9.

290. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) / C. Trebst et al. // *J. Neurol.* – 2014. – Vol. 261. – P. 1–16.

291. Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease / P. Urwyler et al. // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2014. – Vol. 20. – P. 318–22.

292. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints / S.L. Risacher et al. // *Neurobiol. Aging.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1133–44.

293. Visual Contrast Sensitivity in Early–Stage Parkinson's Disease / W. Ming et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2016. – Vol. 57. – P. 5696–5704.

294. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease / V. Polo et al. // *Eye.* – 2017. – Vol. 31. – P. 1034-1041.

295. Visual Dysfunction of the Superior Colliculus in De Novo Parkinsonian Patients / E. Moro et al. // *Ann. Neurology*. – 2020. – Vol. 4. – P. 533-546.

296. Visual exploration in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia / N.K. Archibald et al. // *Brain*. – 2013. – Vol. 136. – P. 739–50.

297. Visual function in Huntington's disease patients and presymptomatic gene carriers / B. O'Donnell et al. // *Movement Disorders*. – 2003. – Vol. 18. – P. 1027–1034.

298. Visual Object Perception in Premanifest and Early Manifest Huntington's Disease / E. Coppen et al. // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1320-1328.

299. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease / B.F. O'Donnell et al. // *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2008. – Vol. 14. – P. 446–453.

300. Visual symptoms in Parkinson's disease / C.S. Sankhla et al. // *Neurol India*. – 2019. – Vol. 67. – P. 56-58.

301. Visuomotor integration deficits precede clinical onset in Huntington's disease / M.J. Say et al. // *Neuropsychologia*. – 2011. – Vol. 49, №2. – P. 264–70.

302. Voxel-based morphometry indicates relative preservation of the limbic prefrontal cortex in early Huntington disease / M. Mühlau et al. // *J. Neural. Transm.* 2007. – Vol. 114. – P. 367–72.

303. White matter volume and cognitive dysfunction in early Huntington's disease / L.J. Beglinger et al. // *Cogn. Behav. Neurol.* – 2005. – Vol. 18, №2. – P. 102–7.

304. Williams, D. Using the presence of visual hallucinations to differentiate Parkinson's disease from atypical Parkinsonism / D. Williams, J. Warren, A. Lees // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79. – P. 652–655.

305. Winder, J.Y. Premanifest Huntington's disease: Examination of oculomotor abnormalities in clinical practice / J.Y. Winder, R.A.C. Roos // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13. – P. e0193866.

306. Wong-Riley, M. Energy metabolism of the visual system // *Eye Brain*. – 2010. – Vol. 2. – P. 99-116.

307. Yoonessi, A. Functional assessment of magno, parvo and konio-cellular pathways, current state and future clinical applications // J. Ophthalmic Vis. Res. – 2011. - Vol. 6. – P. 119-26.

308. Zhang, N. Optical coherence tomography reader agreement in neovascular age-related macular degeneration / N. Zhang, G.C. Hoffmeyer, E.S. Young // Am. J. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 144. – P. 37–44.

309. β -Amyloid Deposition and Functional Impairment in the Retina of the APP^{swe}/PS1 Δ E9 Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease / S.E. Perez et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2009. – Vol. 50, №2. – P. 793–800.