

КОНТРАСТНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ЦВЕТОВОЕ ЗРЕНИЕ КАК БИОМАРКЕРЫ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

DOI: 10.17691/stm2019.11.2.11

УДК 616.851.7–073

Поступила 9.04.2018 г.



С.Н. Светозарский, аспирант кафедры глазных болезней

Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005

Цель исследования — изучение контрастной чувствительности (КЧ) и цветового зрения у пациентов с болезнью Гентингтона (БГ), их связей с клиническими и генетическими характеристиками, а также возможности использования офтальмологических параметров в качестве биомаркеров доклинической стадии нейродегенерации.

Материалы и методы. В исследовании участвовали пациенты с БГ — основная группа (n=44) и практически здоровые добровольцы — группа контроля (n=31). 21 пациент основной группы находился на преманифестной стадии заболевания, 23 — на манифестной. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню внутриглазного давления и клинической рефракции. У всех пациентов с БГ определяли количество цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ) повторов в гене гентингтина, длительность заболевания и балл по двигательной шкале UHDRS. Все пациенты и добровольцы прошли детальное неврологическое и офтальмологическое обследование, включавшее исследование КЧ с использованием компьютерной программы Freiburg Vision Test (FrACT) и цветового зрения с помощью таблиц Е.Б. Рабкина и компьютерной кампиметрии на базе Web-платформы ApWay.ru.

Результаты. У пациентов основной группы количество ЦАГ-повторов в гене гентингтина варьировало от 37 до 56 ($44,3 \pm 3,8$), балл по двигательной шкале UHDRS составил $36,3 \pm 29,7$, длительность заболевания — $13,7 \pm 7,2$ года. КЧ при БГ была снижена, отмечалась значимая разница между пациентами на преманифестной и манифестной стадии. Логарифм КЧ был обратно связан с количеством ЦАГ-повторов ($r = -0,627$; $p = 0,001$). Пациенты с БГ допускали значительно больше неспецифических ошибок при прочтении таблиц Е.Б. Рабкина, чем участники исследования из группы контроля. Пороги цветоразличения при БГ были выше, чем в контрольной группе, в оттенках красного, зеленого и синего цветов. В ходе компьютерной кампиметрии пациенты на манифестной стадии БГ допускали значительно больше ошибок при назывании формы пятна вслух, чем при выборе формы пятна из представленных на мониторе. 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. При построении ROC-кривых наибольшую диагностическую ценность для различения контроля и преманифестной стадии БГ показал порог цветоразличения для синего цвета.

Заключение. Полученные данные позволяют говорить о развитии зрительной сенсорной депривации при БГ. Нарушения цветового зрения происходят уже на преманифестной стадии БГ, опережая снижение КЧ, что свидетельствует о раннем поражении парвоцеллюлярного зрительного пути. Установлено, что пороги цветоразличения являются перспективными биомаркерами и могут быть использованы для ранней диагностики нейродегенеративных процессов.

Ключевые слова: контрастная чувствительность; цветовое зрение; болезнь Гентингтона; нейродегенерация.

Как цитировать: Svetozarskiy S.N. Contrast sensitivity and color vision as biomarkers of the preclinical stage of neurodegeneration in Huntington's disease. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(2): 77–85, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.11>

English

Contrast Sensitivity and Color Vision as Biomarkers of the Preclinical Stage of Neurodegeneration in Huntington's Disease

S.N. Svetozarskiy, PhD Student, Department of Eye Diseases

Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Для контактов: Светозарский Сергей Николаевич, e-mail: svetozarskiy@rambler.ru

The aim of the study was to investigate contrast sensitivity (CS) and color vision in Huntington's disease (HD), their correlation with clinical and genetic data, and the possibility of using the ophthalmological parameters as biomarkers of preclinical stage of neurodegeneration.

Materials and Methods. Participants in the study were divided into two groups, which included 44 HD subjects (main group) and 31 apparently healthy volunteers (control). In the main group, 21 subjects had pre-manifest and 23 manifest HD stage. The groups were age-, sex-, intraocular pressure-, and mean refractive error-matched. CAG (cytosine-adenine-guanine) repeat expansion size in the huntingtin gene, disease duration, and a motor function score according to the UHDRS were evaluated in HD patients. All patients underwent a thorough neurological and ophthalmic examination including CS evaluation using Freiburg Vision Test (FrACT), color vision assessment using Rabkin plates, and computer-assisted campimetry based on ApWay.ru Web platform.

Results. The range of the CAG repeat expansion size in the main group was 37–56 repeats (44.3 ± 3.8), the UHDRS motor score 36.3 ± 29.7 , disease duration 13.7 ± 7.2 years. CS in HD was reduced, there was a significant difference between the pre-manifest and manifest patients. The CS log inversely correlated with CAG repeat expansion size ($r = -0.627$; $p = 0.001$). When reading Rabkin plates, HD patients made significantly more nonspecific mistakes than controls. Color differentiation thresholds in the HD group were higher than in the control group in red, green and blue colors. During computer-assisted campimetry, the manifest HD patients made significantly more mistakes in the stimulus shape differentiation giving oral answers than choosing on the screen. Color differentiation thresholds in green ($r = 0.489$; $p = 0.003$) and blue ($r = 0.416$; $p = 0.014$) correlated with the UHDRS score. When plotting ROC curves, the differentiation threshold for blue color had been established to have the best diagnostic value for distinguishing between the control and pre-manifest HD patients.

Conclusion. The study results indicate visual sensory deprivation in HD. Color vision disturbances develop early at the pre-manifest HD stage, ahead of the CS decrease signifying early damage to the parvocellular vision pathway. Amnesic aphasia in the manifest HD patients makes it difficult to obtain correct oral answers during visual function evaluation. Color differentiation thresholds proved to be a promising biomarker for early diagnosis of neurodegenerative processes.

Key words: contrast sensitivity; color vision; Huntington's disease; neurodegeneration.

Введение

Болезнь Гентингтона (БГ) — это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным механизмом наследования, обусловленное мутацией в гене гентингина — *HTT* [1]. Распространенность БГ в европеоидной расе составляет 3,0–13,7 на 100 000 человек [2–5]. Мутация в гене гентингина представлена увеличением числа цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ) повторов [6]. При количестве повторов более 39 заболевание развивается у 100% носителей.

В развитии БГ выделяют преманифестную и манифестную стадии [7–8]. Манифестацией считают появление типичной двигательной симптоматики, при этом возраст пациента на момент манифестации коррелирует с количеством ЦАГ-повторов [8]. Медиана выживаемости после дебюта двигательной симптоматики составляет 18 лет [9].

Моногенный характер наследования, высокая пенетрантность и исключительная возможность наблюдения за пациентом на бессимптомной стадии позволяют рассматривать БГ как «модельное» заболевание для изучения ранних стадий развития спорадических нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [10].

Поражение центрального и периферического отделов зрительного анализатора и связанное с этим снижение зрительных функций характерны для различных наследственных и спорадических нейродегенеративных заболеваний [11–13]. При БГ отмечается уменьшение объема белого и серого вещества за-

тылочной доли головного мозга (по данным магнитно-резонансной томографии); снижение амплитуды зрительных вызванных потенциалов головного мозга [14]; уменьшение толщины хориоидеи и слоя нервных волокон сетчатки (методом оптической когерентной томографии) [15–17]; накопление гентингина в слоях сетчатки (в эксперименте) [18]. Сенсорным зрительным функциям посвящены единичные работы, где рассмотрены зрительно-пространственные нарушения [19] и снижение контрастной чувствительности (КЧ) [20]. Анализ цветового зрения количественными методами не проводился.

В связи с этим **целью исследования** явилось изучение контрастной чувствительности и цветового зрения у пациентов с болезнью Гентингтона и их связей с клиническими и генетическими характеристиками, а также возможности использования офтальмологических параметров в качестве биомаркеров ранней стадии нейродегенеративного процесса и показателей тяжести заболевания.

Материалы и методы

Участники исследования были разделены на основную и контрольную (условно здоровые и добровольцы) группы. Критерием включения в основную группу было молекулярно-генетическое подтверждение диагноза «болезнь Гентингтона». Пациенты с БГ находились на преманифестной и манифестной стадиях заболевания. Критерием включения в группу контроля служило отсутствие значимой офтальмологической и неврологической патологии, известных наследствен-

ных неврологических заболеваний по данным наследственного анамнеза.

Общесоматическим критерием исключения в обеих группах было наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и других системных заболеваний с поражением органа зрения. Пациенты с очаговой патологией головного мозга по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга также исключались из исследования.

Работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрена Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Все участники предоставили информированное согласие до начала исследования.

Генетическое и неврологическое обследование. Все пациенты основной группы прошли ДНК-исследование на наличие мутации в гене *HTT* и определение количества ЦАГ-повторов в данном гене (Центр молекулярной генетики, Москва). Неврологическое обследование включало сбор анамнеза жизни и заболевания, наследственного анамнеза, формирование родословной, клиническое исследование нервной системы. Оценку двигательных нарушений проводили по шкале UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale — унифицированная шкала оценки БГ), определяли длительность течения заболевания с момента манифестации.

Оценку когнитивных функций в контрольной группе выполняли по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination — шкала оценки психического статуса). Балл по шкале менее 26 служил критерием исключения.

Офтальмологическое обследование. Базовое обследование в основной и контрольной группах состояло из сбора анамнеза и объективного обследования обоих глаз, включавшего авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и оценку характера зрения с помощью четырехточечного теста Уорса. 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).

Критерием исключения служили наилучшая корригированная острота зрения ниже 0,8, аметропия и астигматизм средней и высокой степени тяжести, внутриглазное давление более 22 мм рт. ст. (по Маклакову), любое значимое помутнение оптических сред на момент обследования, наличие в анамнезе или по данным обследования заболеваний (в первую очередь глаукомы или подозрения на глаукому), последствий травм и оперативных вмешательств на органе зрения.

Определение порогов цветоразличения. Все исследования КЧ и цветового зрения в обеих группах 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%).

Пороги цветоразличения определяли методом компьютерной кампиметрии на базе Web-платформы ArWay.ru [21–24] в условиях бинокулярности на расстоянии 1 м. Параметры стимула и фона программировали в соответствии с цветовой моделью HSL, являющейся наиболее близкой к восприятию цвета человеком и интуитивно понятной [24–25]. В модели HSL цвет определяется тремя параметрами — оттенком (hue), насыщенностью (saturation) и яркостью (lightness). Насыщенность и яркость стимулов были заданы постоянными, переменными являлись оттенок и форма стимула. Стимул представлял собой монохромное цветное пятно в форме геометрических фигур (рис. 1), оттенок стимула и фона задавался в градусах согласно цветовой модели HSL (рис. 2).

Алгоритм исследования состоял из 11 заданий по поиску стимула. Первое задание служило для объяснения, второе считали пробным, далее в случайном порядке проводили испытания по различению оттенков красного (350°, 0°, 10°), зеленого (110°, 120°, 130°) и синего цветов (230°, 240°, 250°). Давали установку определить форму цветного пятна. В начале задания оттенки фона и пятна были одинаковыми, нажатием мыши испытуемый управлял цветом пятна, изменяя его каждым нажатием на 1° до тех пор, пока не обна-



Рис. 1. Пример задания по обнаружению стимула в ходе компьютерной кампиметрии

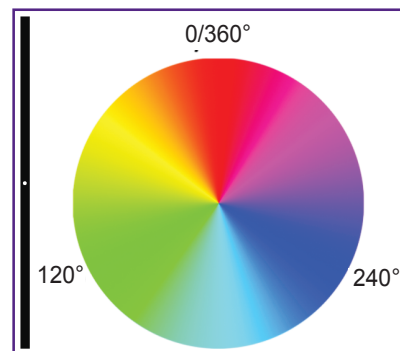


Рис. 2. Соответствие воспринимаемых глазом оттенков цвета (hue, $H \in [0^\circ, 360^\circ]$) их положению в цветовой модели HSL:

красный — 0/360°; зеленый — 120°; синий — 240°

ружит стимул. При обнаружении стимула следовало назвать форму пятна вслух и указать на фигурку-эталон нажатием мыши или пальцем на экране (при двигательных нарушениях) (см. рис. 1). Регистрировали 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 цветового различения. При анализе использовали наибольшее из трех значений порогов цветового различения для оттенков красного, зеленого и синего цветов.

Исследование контрастной чувствительности. Оценку КЧ проводили с помощью свободно распространяемой компьютерной программы Freiburg Vision Test (FrACT), версия 3.9.3, признанной информативной и чувствительной методикой исследования КЧ при нейродегенеративных заболеваниях [26, 27]. Согласно рекомендациям (<http://michaelbach.de/fract/>), в настройках программы устанавливали контраст опто типа 100%, темный стимул на светлом фоне, диаметр стимула — 50 угловых минут. Расчет контраста (C_w) программа проводит по формуле Вебера ($C_w = (L_b - L_t) / L_b$), где контраст — это отношение разницы яркости объекта (L_t) и фона (L_b) к яркости фона. Значение КЧ обратно порогу КЧ. Порог КЧ программа рассчитывала автоматически на основе алгоритма best PEST (Best Parameter Estimation by Sequential Testing) [28]. Для анализа использовали значение логарифма КЧ ($\log KЧ = \log(1/C_w)$), характеризующееся нормальным распределением. Исследование выполняли монокулярно на расстоянии 1,5 м. КЧ-исследование заключалось в представлении на экране опто типа кольца Ландольта неизменного диаметра, но различного контраста по отношению к фону (рис. 3). Испытуемый указывал направление разрыва кольца нажатием клавиши на клавиатуре (протокол включал 18 испытаний, проводившихся после обучения).

Статистический анализ выполняли с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0 для Windows.

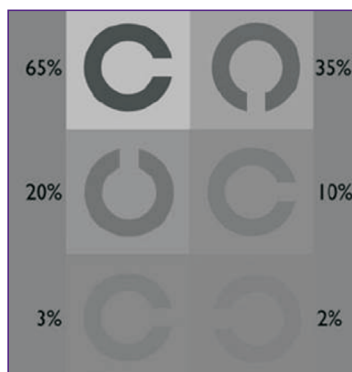


Рис. 3. Изображения колец Ландольта различной контрастности, предъявляемые испытуемому в ходе исследования

Приводятся значения контраста изображений по Веберу

Непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения двух групп с нормальным распределением признака и равными дисперсиями применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок, в иных случаях — непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Для анализа категориальных переменных (пол) использовали критерий χ^2 . Связи между параметрами зрительных функций и клинко-генетическими характеристиками исследовали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r), представляя статистически значимые корреляции, графически изображали зависимости с заметной силой связи (по шкале Чеддока, $r > 0,5$).

С целью оценки диагностической ценности офтальмологических параметров для выявления преманифестной БГ выполняли построение характеристических ROC-кривых, рассчитывали площадь под кривой (area under curve, AUC). Принятый уровень значимости — 5% ($p < 0,05$). При сравнении показателей правого и левого глаза пациентов и добровольцев статистически значимая разница отсутствовала, анализ выполнялся только по данным правого глаза каждого пациента.

Результаты

Согласно критериям включения обследовано 47 пациентов основной группы и 31 доброволец контрольной группы. По результатам обследования из основной группы исключены 3 пациента с БГ: двое с радиальной кератотомией в анамнезе и один — с сахарным диабетом 2-го типа. В связи с этим анализу подвергнуты данные 44 человек (44 глаза) основной группы и 31 добровольца (31 глаз) группы контроля. В основной группе 21 пациент находился на преманифестной стадии, 23 — на манифестной. Количество ЦАГ-повторов в гене гентингина варьировало от 37 до 56 ($44,3 \pm 3,8$), балл по двигательной шкале UHDRS у манифестных пациентов составлял $36,3 \pm 29,7$, длительность заболевания — $13,7 \pm 7,2$ года. Статистически значимой разницы по возрасту, гендерному распределению, остроте зрения и уровню внутриглазного давления между основной группой и группой контроля не обнаружено (табл. 1). Однако между манифестными и преманифестными пациентами выявлена разница в возрасте ($p < 0,001$), соотносимая с последовательным развитием стадий заболевания. По результатам четырехточечного теста Уорса все обследуемые обладали бинокулярным зрением.

При исследовании цветоощущения по таблицам Е.Б. Рабкина все участники из основной и контрольной групп правильно прочитали таблицы I и II, что свидетельствует о достаточной когнитивной сохранности обследуемых. При прочтении остальных таблиц пациенты с БГ допускали большее количество ошибок (табл. 2), которое возрастало с развитием манифестной стадии заболевания по сравнению с премани-

Таблица 1

Характеристики исследуемых групп (M±SD)

| Показатели | Основная группа (n=44) | Преманифестная стадия болезни Гентингтона (n=21) | Манифестная стадия болезни Гентингтона (n=23) | Группа контроля (n=31) | p (основная vs. контроля) |
|--|------------------------|--|---|------------------------|---------------------------|
| Возраст, лет | 37,6±10,2 | 30,63±4,62 | 42,60±10,20 | 37,3±10,8 | 0,900* |
| Мужчины/Женщины | 24/20 | 7/14 | 17/6 | 15/16 | 0,599** |
| Наилучшая скорректированная острота зрения | 1,0±0,02 | 1,0±0,0 | 1,0±0,02 | 1,01±0,09 | 0,260* |
| Внутриглазное давление, мм рт. ст. | 19,3±1,7 | 18,9±1,4 | 19,5±1,8 | 19,3±1,5 | 0,945* |
| Наличие/отсутствие бинокулярного зрения | 44/0 | 21/0 | 23/0 | 31/0 | — |

* — уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок; + — уровень значимости для критерия χ^2 .

Таблица 2

Логарифм контрастной чувствительности и пороги цветоразличения у пациентов с болезнью Гентингтона и в группе контроля (M±SD)

| Показатели | Основная группа (n=44) | Преманифестная стадия болезни Гентингтона (n=21) | Манифестная стадия болезни Гентингтона (n=23) | Группа контроля (n=31) | p (основная vs. контроля) | p (преманифестная vs. манифестной) |
|--|------------------------|--|---|------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Логарифм контрастной чувствительности | 1,712±0,210 | 1,785±0,166 | 1,646±0,227 | 2,005±0,141 | <0,001* | 0,025+ |
| Количество ошибок при прочтении таблиц Рабкина | 0,86±1,15 | 0,429±0,676 | 1,26±1,36 | 0,194±0,477 | 0,0031+ | 0,0293+ |
| Порог цветоразличения оттенков красного, ° | 8,36±1,95 | 7,81±1,54 | 8,87±2,18 | 6,74±1,21 | <0,001* | 0,068+ |
| Порог цветоразличения оттенков зеленого, ° | 12,02±4,57 | 11,24±4,33 | 12,74±4,75 | 8,74±3,23 | 0,001* | 0,279+ |
| Порог цветоразличения оттенков синего, ° | 7,77±2,46 | 7,62±2,20 | 7,91±2,71 | 5,03±0,983 | <0,001* | 0,694+ |

* — уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок; + — уровень значимости p для U-критерия Манна–Уитни.

фестной. Все исследуемые 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.

Дифференциальные пороги цветоразличения в основной группе были выше, чем в контрольной в оттенках красного, зеленого и синего цветов (см. табл. 2). Внутри основной группы не найдено статистически значимых различий между манифестными и преманифестными пациентами, в то же время прослеживалась тенденция к повышению порогов цветоразличения после клинической манифестации БГ.

При анализе количества ошибок в определении формы стимула установлено, что условно здоровые добровольцы и пациенты на преманифестной стадии БГ ошибок не допускали. Исследуемые на манифестной стадии БГ допускали значительно больше ошибок при устном ответе, чем при выборе формы пятна из представленных на экране монитора (p=0,045) (рис. 4).

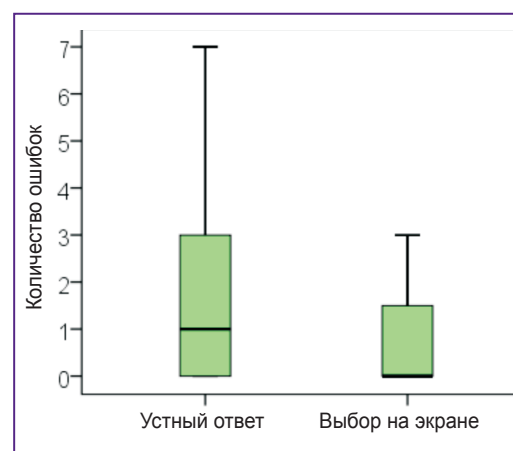


Рис. 4. Исследование цветового зрения методом компьютерной кампиметрии у пациентов на манифестной стадии

График демонстрирует уменьшение количества ошибок при определении формы стимула на экране монитора по сравнению с устным ответом (p=0,045)

Логарифм КЧ при БГ был ниже, чем в группе контроля, при этом у пациентов на манифестной стадии БГ отмечалось значимое угнетение функции КЧ по сравнению с преманифестной стадией.

Логарифм КЧ был обратно связан с количеством ЦАГ-повторов ($r=-0,627$; $p=0,001$; рис. 5). 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.

Логарифм КЧ обладал низкой диагностической ценностью для выявления преманифестной БГ, в то время как пороги цветоразличения отличались более высокими показателями площади под ROC-кривой (табл. 3). При построении ROC-кривых наибольшую диагностическую ценность демонстрировал порог различения синего цвета (рис. 6).

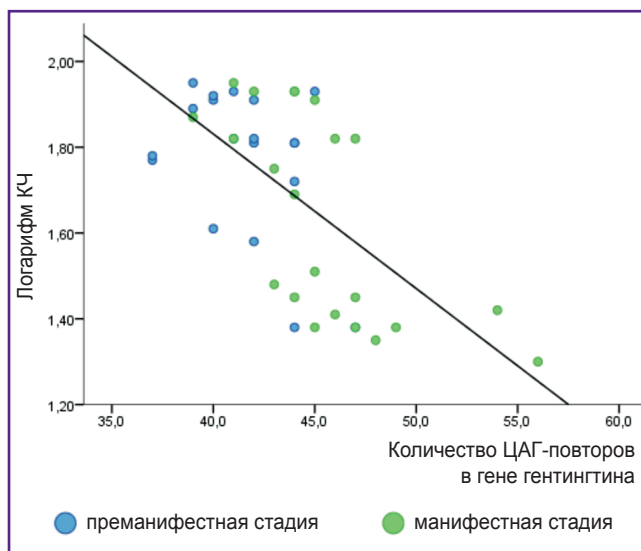


Рис. 5. Отрицательная корреляция между количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина и логарифмом контрастной чувствительности при болезни Гентингтона

Пациенты на преманифестной стадии имеют более высокие показатели логарифма контрастной чувствительности

Таблица 3

Диагностическая ценность исследуемых параметров в дифференцировании преманифестной болезни Гентингтона от контроля

| Показатели | Площадь под кривой (AUC) | p |
|---|--------------------------|--------|
| Логарифм контрастной чувствительности | 0,117 | <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 |

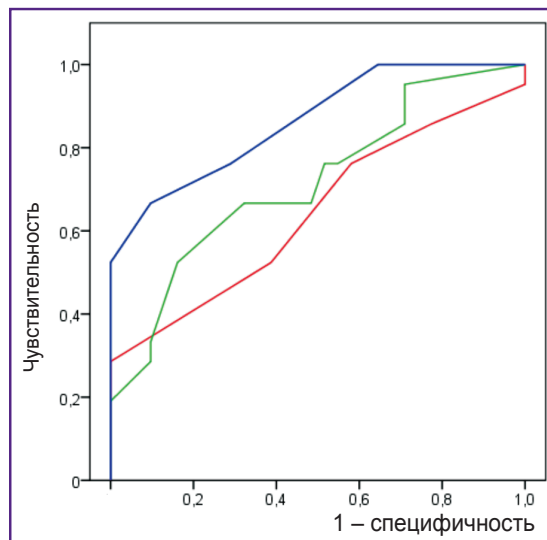


Рис. 6. Пороги цветоразличения в диагностике преманифестной болезни Гентингтона с помощью характеристических ROC-кривых

Наибольшую диагностическую ценность демонстрирует порог цветоразличения в оттенках синего цвета

Обсуждение

Известно, что нарушения цветового зрения отмечаются на стадии мягкого когнитивного снижения и прогрессируют при болезни Альцгеймера. Тесты на различение цветов рассматриваются как биомаркеры ранней стадии этого заболевания [29]. Значения порогов цветоразличения при болезни Паркинсона коррелируют с выраженной двигательной дисфункцией, что связывают с общностью патогенеза моторных и сенсорных нарушений [30]. Результаты нашего исследования цветового зрения при БГ демонстрируют сходство с описанными изменениями при болезнях Альцгеймера и Паркинсона: 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 центральной нервной системы.

Прогрессирование от мягкого когнитивного снижения к болезни Альцгеймера сопровождается снижением КЧ [31–34] и уменьшением толщины сетчатки в макулярной зоне [33]. При болезни Паркинсона снижение КЧ коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений [35], сопровождается нарушением фиксации взора [36], что позволяет рассматривать этот показатель как маркер тяжести немоторных нарушений при паркинсонизме [36].

Для объяснения причин снижения КЧ при БГ следует отметить, что КЧ зависит как от оптических факторов, так и от функционирования сетей нервных клеток.

С точки зрения оптики КЧ связана с частотно-контрастной характеристикой глаза как объектива, определяемой в первую очередь диаметром зрачка [37]. С точки зрения функционирования проводящих путей КЧ опосредована множеством зрительных каналов, селективных в отношении той или иной пространственной частоты [38]. При обследовании носителей гена гентингина 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 не выявлено.

Наши результаты указывают, что снижение КЧ характерно для манифестной стадии заболевания и не может считаться биомаркером ранней стадии БГ. В отличие от оценки КЧ с помощью синусоидальных решеток различной пространственной частоты [20], исследование КЧ с помощью опто типов показало связь логарифма КЧ с количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина. Известно, что увеличение количества ЦАГ-повторов приводит к более раннему и тяжелому течению БГ, в первую очередь к двигательным и психиатрическим расстройствам [1, 39, 40]. Полученные нами данные впервые указывают на связь генетической характеристики пациентов с тяжестью зрительной дисфункции. Интерес для дальнейших исследований представляет комплексное изучение и поиск связей между нарушением зрительных и глазодвигательных функций в купе с ретино томографическими показателями.

Нарушение цветового зрения на ранней стадии нейродегенерации по сравнению с КЧ свидетельствует в пользу гипотезы С. La Morgia с соавт. [41] о преимущественно парвоцеллюлярном, или папилломакулярном паттерне нейродегенерации при БГ, особенно на преманифестной стадии заболевания. Данная последовательность объясняется экспериментальными данными, указывающими на более раннее поражение колбочек (чем палочек) отложениями гентингина при прогрессировании БГ [18].

При исследовании цветового зрения установлено, что называние объекта искусственно завышает количество ошибок. Это вызвано развитием амнестической афазии на манифестной стадии БГ [38]. В этой связи при исследовании зрительных функций у пациентов с симптомами неврологического дефицита [42] преимуществами обладают методики компьютерной кампиметрии и контрастометрии [43, 44], которые исключают необходимость озвучивания ответа, что повышает достоверность исследования.

Заключение

Полученные данные позволяют говорить о феномене зрительной сенсорной депривации при болезни Гентингтона. Результаты исследования впервые показали, что нарушения цветового зрения развиваются уже на преманифестной стадии, опережая снижение

контрастной чувствительности, которое наблюдается на манифестной стадии заболевания. Пациенты с болезнью Гентингтона допускают больше специфических ошибок при прочтении таблиц Рабкина, количество ошибок увеличивается с развитием манифестной стадии заболевания. Повышение порогов цветоразличения в оттенках красного, синего и зеленого цветов при болезни Гентингтона коррелирует с тяжестью двигательных нарушений по шкале UHDRS. Наиболее перспективным биомаркером преманифестной стадии оказался порог цветоразличения в оттенках синего цвета.

Впервые обнаружена связь между контрастной чувствительностью и количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина. Снижение контрастной чувствительности при болезни Гентингтона происходит при сохранной остроте зрения, прогрессирует с развитием манифестной стадии заболевания и имеет обратную связь с количеством ЦАГ-повторов в гене гентингина.

Необходимо дальнейшее изучение зрительных функций при болезни Гентингтона, их связи с морфологическими изменениями сетчатки и головного мозга, а также влияния зрительной дисфункции на качество жизни пациентов.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность д.м.н. И.Г. Сметанкину за научное редактирование рукописи, к.м.н. С.В. Копишинской за тщательное неврологическое и генетическое обследование пациентов, д.б.н. С.А. Полевой за знакомство с работой Web-платформы ApWay.ru, применявшейся для исследования цветового зрения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. McColgan P., Tabrizi S. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25(1): 24–34, <https://doi.org/10.1111/ene.13413>.
2. Seliverstov Y., Dranitsyna M., Ivashynka A., Kravchenko M., Klyushnikov S., Illarioskin S. Huntington disease in Russia: an epidemiological challenge? *Neurology* 2017; 88(Suppl 16): P4.323–P4.323.
3. Fisher E., Hayden M. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: prevalence and population at risk. *Mov Disord* 2013; 29(1): 105–114, <https://doi.org/10.1002/mds.25717>.
4. Morrison P.J., Harding-Lester S., Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin Genet* 2010; 80(3): 281–286, <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01538.x>.
5. Evans S., Douglas I., Rawlins M., Wexler N., Tabrizi S., Smeeth L. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10): 1156–1160, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304636>.
6. Иванова-Смоленская И.А., Овчинников И.В., Ил-

- лариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Ключников С.А., Никольская Н.Н., Миклина Н.И. Молекулярно-генетическое тестирование в диагностике спорадических случаев хореи Гентингтона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998; 98(3): 19–22. Ivanova-Smolenskaia I.A., Ovchinnikov I.V., Illarioshkin S.N., Markova E.D., Kliushnikov S.A., Nikol'skaia N.N., Miklina N.I. Molecular-genetic testing in diagnosis of sporadic cases of Huntington's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 1998; 98(3): 19–22.
7. Reilmann R., Leavitt B., Ross C. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov Disord* 2014; 29(11): 1335–1341, <https://doi.org/10.1002/mds.26011>.
8. Bates G., Dorsey R., Gusella J., Hayden M., Kay C., Leavitt B., Nance M., Ross C.A., Scahill R.I., Wetzel R., Wild E.J., Tabrizi S.J. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15005, <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5>.
9. Ross C., Aylward E., Wild E., Langbehn D., Long J., Warner J., Scahill R.I., Leavitt B.R., Stout J.C., Paulsen J.S., Reilmann R., Unschuld P.G., Wexler A., Margolis R.L., Tabrizi S.J. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(4): 204–216, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.24>.
10. Ghosh R., Tabrizi S.J. Clinical features of Huntington's disease. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1049: 1–28, https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_1.
11. van Wijngaarden P., Hadoux X., Alwan M., Keel S., Dirani M. Emerging ocular biomarkers of Alzheimer disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2016; 45(1): 54–61, <https://doi.org/10.1111/ceo.12872>.
12. Kersten H., Roxburgh R., Danesh-Meyer H. Ophthalmic manifestations of inherited neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(6): 349–362, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.79>.
13. Heidary G. Neuro-ophthalmic manifestations of pediatric neurodegenerative disease. *J Neuroophthalmol* 2017; 37: S4–S13, <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000549>.
14. Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V., Gustov A.V., Radyuk M.A., Antonova V.A., Smetankin I.G. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. *Vestnik oftal'mologii* 2015; 131(5): 82–86, <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131582-86>.
15. Kersten H., Danesh-Meyer H., Kilfoyle D., Roxburgh R. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J Neurol* 2015; 262(11): 2457–2465, <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7869-2>.
16. Andrade C., Beato J., Monteiro A., Costa A., Penas S., Guimarães J., Reis F., Garrett C. Spectral-domain optical coherence tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov Disord* 2016; 31(3): 377–383, <https://doi.org/10.1002/mds.26486>.
17. Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V. Retinal optical coherence tomography in neurodegenerative diseases (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2015; 7(1): 116–123, <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.1.14>.
18. Batcha A.H., Greferath U., Jobling A.I., Vessey K.A., Ward M.M., Nithianantharajah J., Hannan A.J., Kalloniatis M., Fletcher E.L. Retinal dysfunction, photoreceptor protein dysregulation and neuronal remodelling in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2012; 45(3): 887–896, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.004>.
19. O'Donnell B., Wilt M., Hake A., Stout J., Kirkwood S., Foroud T. Visual function in Huntington's disease patients and presymptomatic gene carriers. *Mov Disord* 2003; 18(9): 1027–1034, <https://doi.org/10.1002/mds.10491>.
20. O'Donnell B.F., Blekher T.M., Weaver M., White K.M., Marshall J., Beristain X., Stout J.C., Gray J., Wojcieszek J.M., Foroud T.M. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008; 14(03): 446–453, <https://doi.org/10.1017/s1355617708080405>.
21. Полевая С.А., Парин С.Б., Стромкова Е.Г. Психологическое картирование функциональных состояний человека. В кн.: Экспериментальная психология в России: традиции и перспективы. Под ред. Барабанщикова В.А. М: Изд-во «Институт психологии РАН»; 2010; с. 534–538. Polevaya S.A., Parin S.B., Stromkova E.G. Psikhofizicheskoe kartirovanie funktsional'nykh sostoyaniy cheloveka. V kn.: *Ekspperimental'naya psikhologiya v Rossii: traditsii i perspektivy* [Psychophysical mapping of human functional states. In: Experimental psychology in Russia: traditions and perspectives]. Pod red. Barabanshchikova V.A. [Barabanshchikov V.A. (editor)]. Moscow: Izd-vo "Institut psikhologii RAN"; 2010; p. 534–538.
22. Polevaya S., Parin S., Eremin E., Bulanov N., Chernova M., Parina I., Chikov M., Chernigovskaya T. Event-related telemetry (ERT) technology for study of cognitive functions. *Int J Psychophysiol* 2016; 108: 87–88, <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.07.274>.
23. Полевая С.А., Парин С.Б., Еремин Е.В., Буланов Н.А., Чернова М.А. Разработка технологии событийно-связанной телеметрии для исследования когнитивных функций. В кн.: XVIII Международная научно-техническая конференция «Нейроинформатика–2016». Часть 1. М: НИЯУ МИФИ; 2016; с. 34–44. Polevaya S.A., Parin S.B., Eremin E.V., Bulanov N.A., Chernova M.A. Razrabotka tekhnologii sobytiyno-svyazannoy telemetrii dlya issledovaniya kognitivnykh funktsiy. V kn.: *XVIII Mezhdunarodnaya nauchno-tekhnicheskaya konferentsiya "Neyroinformatika–2016"*. Chast' 1 [Development of technology of event-related telemetry for the study of cognitive functions. In: XVIII International scientific and technical conference "Neuroinformatics–2016"]. Moscow: NIYaU MIFI; 2016; p. 34–44.
24. Parin S.B., Vetyugov V.V., Bakhchina A.V., Polevaya S.A. The role of the endogenous opioid system in the control of heart rate variability under cognitive loads of various levels. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2014; 6(4): 116–126.
25. Ramamurthy M., Lakshminarayanan V. Human vision and perception. In: *Handbook of advanced lighting technology*. Springer International Publishing; 2015; p. 1–23, https://doi.org/10.1007/978-3-319-00295-8_46-1.
26. Bach M. The Freiburg Visual Acuity Test-variability unchanged by post-hoc re-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(7): 965–971, <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0474-4>.
27. Neargarder S., Stone E., Cronin-Golomb A., Oross S. The impact of acuity on performance of four clinical measures of contrast sensitivity in Alzheimer's disease. *The J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58(1): P54–P62, <https://doi.org/10.1093/geronb/58.1.p54>.
28. Pentland A. Maximum likelihood estimation: the best PEST. *Percept Psychophys* 1980; 28(4): 377–379, <https://doi.org/10.3758/bf03204398>.
29. Takeda S., Tajime K., Taniguchi T. The Takeda Three Colors Combination Test: a screening test for detection of very mild Alzheimer's disease. *The Scientific World Journal* 2014; 2014: 907316, <https://doi.org/10.1155/2014/907316>.

30. Bohnen N.I., Haugen J., Ridder A., Kotagal V., Albin R.L., Frey K.A., Müller M.L.T.M. Color discrimination errors associate with axial motor impairments in Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4(6): 864–869, <https://doi.org/10.1002/mdc3.12527>.
31. Pelak V.S., Hills W. Vision in Alzheimer's disease: a focus on the anterior afferent pathway. *Neurodegener Dis Manag* 2018; 8(1): 49–67, <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0030>.
32. Risacher S.L., WuDunn D., Pepin S.M., MaGee T.R., McDonald B.C., Flashman L.A., Wishart H.A., Pixley H.S., Rabin L.A., Paré N., Englert J.J., Schwartz E., Curtain J.R., West J.D., O'Neill D.P., Santulli R.B., Newman R.W., Saykin A.J. Visual contrast sensitivity in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and older adults with cognitive complaints. *Neurobiol Aging* 2013; 34(4): 1133–1144, <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.007>.
33. Polo V., Rodrigo M.J., Garcia-Martin E., Otin S., Larrosa J.M., Fuertes M.I., Bambo M.P., Pablo L.E., Satue M. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye* 2017; 31(7): 1034–1041, <https://doi.org/10.1038/eye.2017.23>.
34. Nolan J.M., Loskutova E., Howard A.N., Moran R., Mulcahy R., Stack J., Bolger M., Dennison J., Akuffo K.O., Owens N., Thurnham D.I., Beatty S. Macular pigment, visual function, and macular disease among subjects with Alzheimer's disease: an exploratory study. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(4): 1191–1202, <https://doi.org/10.3233/jad-140507>.
35. Ridder A., Müller M., Kotagal V., Frey K., Albin R., Bohnen N. Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 34: 15–19, <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.006>.
36. Ming W., Palidis D.J., Spering M., McKeown M.J. Visual contrast sensitivity in early-stage Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(13): 5696–5704, <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20025>.
37. Artal P., Navarro R. Monochromatic modulation transfer function of the human eye for different pupil diameters: an analytical expression. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 1994; 11(1): 246, <https://doi.org/10.1364/josaa.11.000246>.
38. Clifford C.W.G. Visual perception: knowing what to expect. *Curr Biol* 2012; 22(7): R223–R225, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.02.019>.
39. Massey T.H., Jones L. The central role of DNA damage and repair in CAG repeat diseases. *Dis Model Mech* 2018; 11(1): dmm031930, <https://doi.org/10.1242/dmm.031930>.
40. Копишинская С.В., Антонова В.А., Густов А.В. Болезнь Гентингтона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114(1): 74–79. Копшынская С.В., Antonova V.A., Gustov A.V. Huntington's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2014; 114(1): 74–79.
41. La Morgia C., Di Vito L., Carelli V., Carbonelli M. Patterns of retinal ganglion cell damage in neurodegenerative disorders: parvocellular vs magnocellular degeneration in optical coherence tomography studies. *Front Neurol* 2017; 8: 710, <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00710>.
42. Baake V., Reijntjes R., Dumas E., Thompson J., Roos R. Cognitive decline in Huntington's disease expansion gene carriers. *Cortex* 2017; 95: 51–62, <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.017>.
43. Fedotchev A.I., Parin S.B., Poleyeva S.A., Velikova S.D. Brain-computer interface and neurofeedback technologies: current state, problems and clinical prospects (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 175–184, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.22>.
44. Petukhov A., Poleyeva S. Modeling of communicative individual interactions through the theory of information images. *Current Psychology* 2016; 36(3): 428–433, <https://doi.org/10.1007/s12144-016-9431-5>.