

Структурные изменения сетчатки и хориоидеи при болезни Гентингтона

С.Н. Светозарский — аспирант кафедры глазных болезней

С.В. Копишинская — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии

И.Г. Сметанкин — д-р мед. наук, заведующий кафедрой глазных болезней

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603000, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Цель исследования — изучение структур хориоидеи и сетчатки у пациентов с болезнью Гентингтона (БГ) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и анализ связи исследуемых показателей с клиническими характеристиками. **Материал и методы.** В исследовании участвовали две группы пациентов: 44 пациента (средний возраст — $37,6 \pm 10,2$ года) с БГ и 31 (средний возраст — $37,3 \pm 10,8$ года) практически здоровый доброволец. В основной группе 21 пациент находился на преманифестной стадии, 23 — на манифестной стадии БГ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню внутриглазного давления и клинической рефракции. Все пациенты прошли детальное неврологическое и офтальмологическое обследование, включавшее ОКТ сетчатки. Оценивали толщину хориоидеи в области фовеа, толщину сетчатки в 9 областях макулярной зоны, толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной области в 4 квадрантах. У пациентов с БГ оценивали количество ЦАГ-повторов (цитозин — аденин — гуанин) в гене гентингина, длительность заболевания и балл по двигательной шкале Унифицированной шкалы оценки БГ (UHDRS). **Результаты.** У пациентов основной группы количество ЦАГ-повторов в гене гентингина 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. По данным ОКТ, при БГ выявлено снижение толщины хориоидеи субфовеально, комплекса ГКС, средней толщины СНВС и толщины СНВС в височном, нижнем и назальном квадранте, общей толщины сетчатки в наружном височном секторе. Кроме того, обнаружена обратная корреляция между длительностью заболевания, количеством баллов по шкале UHDRS и рядом ОКТ-параметров. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают перспективность применения ретиномографических параметров в качестве биомаркера для ранней диагностики и мониторинга прогрессии нейродегенеративного процесса. Топография изменений указывает на специфический паттерн ретиальной нейродегенерации при БГ.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, болезнь Гентингтона, нейродегенерация, зрительный нерв, биомаркер.

Для цитирования: Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Сметанкин И.Г. Структурные изменения сетчатки и хориоидеи при болезни Гентингтона. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 56-63. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-56-63

Болезнь Гентингтона (БГ) — это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным механизмом наследования, проявляющееся моторными, когнитивными и психиатрическими нарушениями [1]. Распространенность заболевания в европеоидной расе составляет 3–13,7 на 100 000 [2–5]. Причина его развития — мутация в гене гентингина (НТТ) в виде увеличения числа ЦАГ (цитозин — аденин — гуанин) повторов [6], заболевание отличается высокой пенетрант-

ностью. В развитии болезни 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 заболевания позволяют рассматривать БГ как «модельное» заболевание для изучения ранних стадий развития спорадических нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [10].

Возможность использовать сетчатку в качестве «окна» в центральную нервную систему в последние годы привлекает особое внимание [11]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет прижизненно визуализировать хориоидею, диск зрительного нерва, все слои сетчатки и количественно оценить их. Параметры ОКТ сетчатки рассматривают как биомаркер ряда неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз, оптический нейромиелинит, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [12]. Исследование структур хориоидеи, слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у больных нейродегенеративными заболеваниями позволило не только дополнить представление о патогенезе заболеваний, но и предложить новые способы их диагностики и мониторинга [11, 12].

Первые сведения о дегенерации СНВС при БГ по данным ОКТ относятся к 2014 г. [13], позже были опубликованы работы Н. Kersten и соавт. [14] и С. Andrade и соавт. [15], представившие комплексный анализ ОКТ-параметров сетчатки и хориоидеи в группах из 8 и 26 пациентов с БГ соответственно. Н. Kersten и соавт. [14] установили снижение толщины СНВС в височном квадранте перипапиллярной области в отсутствие изменений общей толщины сетчатки, С. Andrade и соавт. [15] обнаружили снижение толщины хориоидеи в макулярной области, изменений толщины сетчатки и СНВС не было выявлено.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение структур хориоидеи и сетчатки у пациентов БГ методом ОКТ и анализ связи исследуемых показателей с клиническими характеристиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 2 группы пациентов: основная и группа контроля. Основная группа представлена 44 пациентами с БГ. Критерием включения пациентов было молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. В основной группе выделяли пациентов с преманифестной стадией БГ и пациентов с манифестной стадией заболевания. Критерием включения в группу контроля (31 человек) было отсутствие значимой офтальмологической и неврологической патологии по данным офтальмологического и неврологического обследования, отсутствие известных наследственных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний у родителей по данным наследственного анамнеза.

Критерии исключения были офтальмологическими, неврологическими и общесоматическими. Офтальмологические критерии: наилучшая коррегированная 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; заболеваний, способных повлиять на результаты исследования; использование глазных капель. Неврологические и общесоматические критерии исключения были следующими: 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, прием наркотических средств, хроническое употребление алкоголя, прием гормональных лекарственных препаратов, антигипертензивных и сахароснижающих средств. Пациентам рекомендовалось исключить физические нагрузки и прием кофеинсодержащих продуктов за 2 ч до исследования. 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.

Генетическое и неврологическое обследование. Все пациенты основной группы прошли исследование ДНК на наличие мутации в гене гентингтина (НТТ) и количество ЦАГ-повторов в данном гене (Центр молекулярной генетики, Москва, Россия). Неврологическое обследование проводилось одним специалистом (К.С.В.) и включало сбор анамнеза жизни и заболевания, наследственного анамнеза, формирование родословной, клиническое исследование нервной системы, оценку когнитивных нарушений по шкале MMSE. В основной группе проводилось обследование по двигательной шкале UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale — Унифицированная шкала оценки БГ) и определение длительности заболевания с момента манифестации. Невролог, проводивший обследование, не имел доступа к результатам офтальмологического обследования.

Офтальмологическое обследование во всех группах проводил один специалист (С.С.Н.), не знакомый с результатами неврологического и генетического исследований на момент осмотра. Обследование включало сбор анамнеза и объективное обследование обоих глаз, включавшее авторефрактометрию, определение наилучшей корригированной остроты зрения по таблице Головина — Сивцева, тономе-

трию по Маклакову с грузом 10 г, биомикроскопию переднего отдела глаза с помощью щелевой лампы, биомикроофтальмоскопию с помощью набора асферических линз в условиях медикаментозного мидриаза с оценкой состояния диска зрительного нерва, его размеров, экскавации и нейроретинального пояса.

ОКТ структур сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва выполнял один специалист (С.С.Н.) 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 — 26 000 в секунду.

Толщину хориоидеи измеряли на вертикальном и горизонтальном сканах сетчатки, проходящих через центральную ямку, полученных в режиме Cross Line. Данный протокол представляет 2 ортогонально ориентированных скана шириной 6 мм, каждый из которых получен путем усреднения 16 В-сканов. Измерения проводили в ручном режиме (Measuring tools, Distance), определяя расстояние от наружного края гиперрефлективного слоя пигментного эпителия сетчатки до внутренней границы склеры (Lamina fusca) субфовеально [16]. Значение субфовеальной толщины хориоидеи получали как среднее между данными измерений на вертикальном и горизонтальном сканах.

Толщину СНВС оценивали с помощью протоколов ONH и 3DDisc (RNFL Thickness Analysis), получали данные о толщине СНВС в перипапиллярной области, ограниченной кругом диаметром 3,46 мм. При последующем анализе учитывали среднюю толщину и толщину в 4 квадрантах (секторах): верхнем, назальном, нижнем, височном. Состояние комплекса ГКС, включающего СНВС, ГКС и внутренний плексиформный слой [17] изучали с помощью протокола GCC (ganglion cell complex), при анализе учитывали параметр средней толщины комплекса ГКС (GCCavg). С помощью протокола ЕММ5 исследовали толщину сетчатки в макулярной области в пределах круга диаметром 5 мм. Результаты включали толщину сетчатки в 9 областях (по ETDRS): 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. Снимки, полученные при индексе силы сигнала (SSI) менее 50 или при наличии артефактов (саккады, неправильная фокусировка прибора на центре диска зрительного нерва и др.), исключались из исследования.

Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрен локальным этическим комитетом НижГМА. Все

участники предоставили информированное согласие до начала исследования.

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 проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для анализа отличий в выборках с нормальным распределением и равными дисперсиями применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок, в остальных случаях — непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Категориальные переменные (пол) сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Зависимость ОКТ-параметров от клинических и генетических характеристик — длительности течения манифестной стадии заболевания, тяжести двигательных нарушений по шкале UHDRS (для пациентов на манифестной стадии заболевания) и количества ЦАГ-повторов в гене гентингина (для всей основной группы) исследовали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r), обращая внимание на статистически значимые зависимости с сильной и заметной силой связи (по шкале Чеддока, $r > 0,5$). С целью оценки диагностической ценности ОКТ-параметров для выявления БГ строили характеристические ROC-кривые. Для каждого параметра рассчитывали площадь под кривой (area under curve, AUC), представляя в результатах кривые с AUC более 0,8. Принятый уровень значимости — 5 % ($p < 0,05$). Показатели правого и левого глаза пациентов значимо коррелировали, анализ выполнялся только по данным правого глаза каждого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из исследования были исключены 4 пациента с БГ: 2 в связи с радиальной кератотомией в анамнезе, один — в связи с сахарным диабетом 2-го типа, один — в связи с невозможностью получить изображения достаточного качества вследствие выраженной хореи. В результате анализу были подвергнуты данные 44 пациентов (44 глаза) основной группы и 31 пациента (31 глаз) группы контроля. Из числа пациентов основной группы 21 пациент находился на преманифестной стадии, 23 — 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 — $13,7 \pm 7,2$ года. Разницы по возрасту, гендерному распределению, остроте зрения и уровню внутриглазного давления между основной группой и группой контроля найдено не было (табл. 1). Внутри основной группы между манифестными и преманифестными пациентами обнаружена разница

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых групп
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	Основная группа Main group n = 44	Преманифестная стадия БГ Premanifest HD n = 21	Манифестная стадия БГ Manifest HD n = 23	Группа контроля Controls n = 31	БГ vs. контроль HD vs. controls p*
Возраст, лет Age, years	37,6 ± 10,2	30,63 ± 4,62	42,60 ± 10,20	37,3 ± 10,8	0,90
Мужчины/женщины Females/males	24/20	7/14	17/6	15/16	0,599
Наилучшая корректированная острота зрения Best-corrected visual acuity	1,00 ± 0,02	1,0 ± 0,0	1,00 ± 0,02	1,01 ± 0,09	0,260
Внутриглазное давление, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	19,3 ± 1,7	18,9 ± 1,4	19,5 ± 1,8	19,3 ± 1,5	0,945

Примечание. * — уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, n — количество пациентов.

Note. * — student t-test significance, n — number of patients, HD — Huntington's disease cases; Log CS — contrast sensitivity logarithm.

в возрасте ($p < 0,001$), объяснимая последовательным развитием стадий заболевания.

У пациентов с БГ было выявлено значимое снижение толщины хориоидеи в области фовеа, средней толщины комплекса ГКС, средней толщины СНВС в перипапиллярной области и толщины СНВС в височном, назальном и нижнем секторах, а также снижение общей толщины сетчатки в наружном височном секторе макулярной зоны (табл. 2). Значимой разницы между ОКТ-параметрами пациентов на преманифестной и манифестной стадии БГ установлено не было (табл. 2), однако тенденция к снижению толщины исследуемых слоев сетчатки при прогрессировании заболевания прослеживается во всех группах показателей. На рисунке представлены ROC-кривые и показатели AUC наиболее перспективных ОКТ-параметров. При анализе зависимостей клинических и ретинотомографических характеристик была выявлена заметная отрицательная корреляция между длительностью заболевания и толщиной хориоидеи субфовеально ($r = -0,559$, $p = 0,020$), а также между количеством баллов по двигательной шкале UHDRS и средней толщиной комплекса ГКС ($r = -0,657$, $p = 0,003$) и толщиной СНВС в височном секторе ($r = -0,590$, $p = 0,010$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые была показана высокая диагностическая ценность ретинотомографических параметров в дифференцировании БГ. Результаты исследования подтвердили снижение толщины хориоидеи, комплекса ГКС и СНВС при БГ. Кроме того, была обнаружена обратная корреляция между клиническими характеристиками заболевания и рядом ОКТ-параметров.

Исследование структур сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях проводится различными коллективами с 2004 г. [18], толщина хориоидеи как

потенциальный биомаркер 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 болезни Альцгеймера [16, 19] и Паркинсона [20], в то же время в перипапиллярной зоне при болезни Паркинсона отмечается утолщение хориоидеи [21]. Снижение толщины хориоидеи у пациентов с БГ во всех квадрантах макулярной зоны впервые описали С. Andrade и соавт. [15], не обнаружив значимых изменений в перипапиллярной хориоидее. Средняя толщина хориоидеи субфовеально составила $252,0 \pm 57,9$ мкм [15], что соответствует полученному нами результату. Трудность интер-

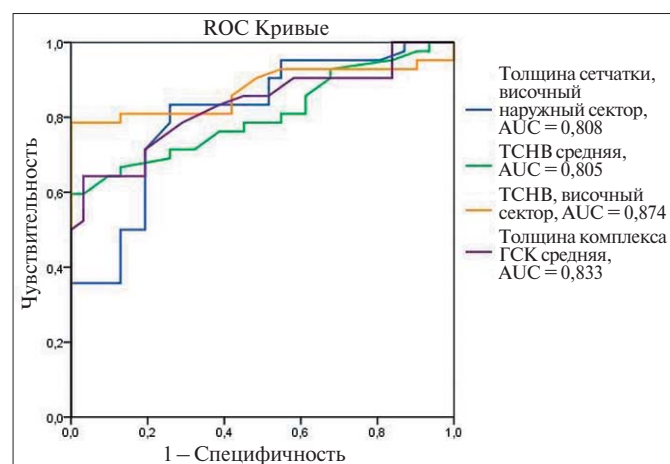


Рисунок. Характеристические ROC-кривые параметров оптической когерентной томографии сетчатки и хориоидеи в дифференцировании болезни Гентингтона. Соответствующие значения площади под кривой (AUC) представлены в легенде

Figure. ROC curves of retinal and choroidal optical coherence tomography parameters for discriminating Huntington's disease. Area under curve (AUC) meanings are presented in the legend.

Таблица 2. Толщина слоев сетчатки и хориоидеи (мкм) у пациентов с болезнью Гентингтона и в группе контроля
Table 2. Retinal and choroidal thickness (μm) in Huntington's disease patients and controls

Группа параметров Group of parameters	Параметр Parameter	Основная группа Main group n = 44	Преманифестная стадия БГ Premanifest HD n = 21	Манифестная стадия БГ Manifest HD n = 23	Группа контроля Controls n = 31	БГ vs. контроль All HD vs. controls p*	Преманифестная БГ vs. Манифестная БГ Premanifest HD vs. Manifest HD p**
Толщина хориоидеи Choroidal thickness	Толщина субфовеально Subfoveal choroid	249,8 ± 40,5	262,6 ± 50,5	239,7 ± 25,5	315,1 ± 74,1	< 0,001	0,165
Толщина комплекса ГКС GCC thickness	Средняя толщина Average GCC	84,9 ± 7,8	85,36 ± 6,43	84,70 ± 8,66	93,8 ± 5,2	< 0,001	0,824
Толщина СНВС RNFL thickness	Средняя толщина Average RNFL	96,07 ± 9,40	99,86 ± 8,74	93,74 ± 8,96	105,7 ± 7,5	< 0,001	0,167
	Толщина в височном квадранте Temporal RNFL	69,4 ± 15,1	69,29 ± 12,41	69,44 ± 16,67	86,8 ± 6,9	< 0,001	0,711
	Толщина в верхнем квадранте Superior RNFL	114,4 ± 15,4	122,14 ± 12,50	109,86 ± 15,31	119,5 ± 14,4	0,159	0,064
	Толщина в назальном квадранте Nasal RNFL	73,5 ± 10,5	76,43 ± 7,62	71,86 ± 11,65	80,5 ± 12,9	0,016	0,274
	Толщина в нижнем квадранте Inferior RNFL	128,4 ± 15,3	133,64 ± 15,39	125,32 ± 14,74	138,7 ± 18,0	0,015	0,110
Толщина сетчатки в макулярной зоне Macular thickness	Толщина в области фовеа Fovea	250,9 ± 15,6	251,1 ± 17,3	250,8 ± 14,7	252,0 ± 18,8	0,801	0,941
	Верхний внутренний сектор Superior inner	317,6 ± 16,6	324,7 ± 21,0	312,5 ± 10,1	314,9 ± 14,6	0,485	0,054
	Височный внутренний сектор Temporal inner	303,9 ± 13,8	306,8 ± 19,2	301,7 ± 7,6	301,5 ± 12,1	0,461	0,314
	Нижний внутренний сектор Inferior inner	312,4 ± 15,7	311,9 ± 19,5	312,8 ± 12,8	312,4 ± 12,8	0,986	0,836
	Назальный внутренний сектор Nasal inner	317,3 ± 14,9	322,2 ± 19,8	313,7 ± 9,0	318,5 ± 15,0	0,736	0,0599
	Верхний наружный сектор Superior outer	276,7 ± 16,0	279,6 ± 16,2	274,7 ± 16,0	283,2 ± 13,5	0,078	0,416
	Височный наружный сектор Temporal outer	263,4 ± 16,4	263,3 ± 15,1	263,6 ± 17,7	281,6 ± 15,2	< 0,001	0,801
	Нижний наружный сектор Inferior outer	269,1 ± 17,9	273,9 ± 18,8	265,6 ± 16,8	273,5 ± 16,5	0,286	0,178
	Назальный наружный сектор Nasal outer	295,8 ± 16,6	298,9 ± 19,4	293,6 ± 14,2	300,7 ± 15,1	0,203	0,280

Примечание. * — уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, ** — уровень значимости p для U-критерия Манна — Уитни, n — количество пациентов, БГ — болезнь Гентингтона, ГКС — ганглиозные клетки сетчатки, СНВС — слой нервных волокон сетчатки.

Note. * — student t-test significance, ** — Mann — Whitney U-test significance, n — number of patients, HD — Huntington's disease cases, GCC — ganglion cell complex, RNFL — retinal nerve fiber layer.

претации 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 [22]. Так или иначе, истончение хориоидеи в макулярной зоне можно рассматривать как один из признаков нарушения интракраниальной гемодинамики, вероятно, связанной с патологическим накоплением гентингина и сужением просвета церебральных сосудов [23].

ГКС представляют собой третий нейрон зрительного анализатора, аксоны которого формируют зрительный нерв. Истончение комплекса ГКС и СНВС описано при болезни Альцгеймера [24] и болезни Паркинсона [25]. По данным метаанализа, включавшего 25 исследований, 887 пациентов, при болезни Альцгеймера отмечается общее снижение толщины СНВС, максимально выраженное в верхнем и нижнем квадрантах [26]. Установлено также снижение толщины сетчатки во всех отделах макулярной зоны с максимальным истончением в периферических отделах, относящихся к магноцеллюлярной системе [26]. Подобный паттерн атрофии клеток отмечают при глаукоме [27, 28], сходство в патогенезе данных заболеваний подтверждают и другие исследования [29, 30]. Результаты оценки толщины СНВС при болезни Паркинсона более разнородны и указывают на преимущественное снижение толщины СНВС в височном секторе [18, 20, 29], что больше соответствует атрофии зрительного нерва при митохондриальных заболеваниях, таких как наследственная оптическая невропатия Лебера [31]. Основываясь на сходстве патогенеза болезни Паркинсона и БГ, С. La Morgia и соавт. [32] 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 болезни Альцгеймера и глаукоме. В то же время проведенные ранее функциональные исследования говорят о поражении магноцеллюлярного пути при БГ [33].

В настоящем исследовании впервые установлено дегенерация комплекса ГКС при БГ, выявляемая уже на ранних стадиях заболевания. Объяснением данного феномена может послужить дисфункция митохондрий при БГ [34], вызывающая поражение наиболее энергетически затратных клеток, в частности ГКС [35]. На достаточном объеме клинического материала было подтверждено раннее снижение толщины СНВС, максимально выраженное в височном секторе перипапиллярной зоны, и наличие отрицательной корреляции между данным параметром и длительностью заболевания, описанные Н. Kersten и соавт. [14]; впервые установлено снижение толщины

сетчатки в наружном височном секторе. Представленные данные свидетельствуют в пользу гипотезы С. La Morgia и соавт. о преимущественно «парвоцеллюлярном», или папилломакулярном паттерне нейродегенерации при БГ [32], особенно на ранней стадии заболевания, и согласуются с экспериментальными данными, указывающими на более раннее поражение колбочек, чем палочек при прогрессировании БГ [36]. В то же время впервые описанное истончение толщины СНВС в назальном и нижнем квадрантах, прогрессирующее на стадии манифестации, может говорить о стадийности поражения периферического отдела зрительного анализатора, заключающейся в раннем поражении папилломакулярного пучка с переходом нейродегенеративного процесса на периферические нейроны на манифестной стадии БГ.

Проведенный ROC-анализ диагностической ценности ретинотомографических параметров (рисунок) показал большие возможности ОКТ в дифференцировании пациентов с БГ. Наилучшие показатели AUC имели толщина СНВС в височном секторе и средняя толщина ГКС.

Представленное исследование имело ряд ограничений. Субъективная мануальная оценка толщины хориоидеи предполагает более высокий риск ошибки, чем стандартный протокол анализа, заложенный в более современных моделях оптических когерентных томографов [37]. Кроме того, не учитывалась длина передне-задней оси глаза, влияющая на толщину хориоидеи [38], однако принималась во внимание рефракция. Несмотря на это, наши данные совпали с результатами С. Andrade и соавт. [15], проводивших исследование с помощью стандартного протокола. Анализ комплекса ГКС включал только интегральную оценку средней толщины комплекса, что не позволяет сделать выводов относительно преимущественной локализации нейродегенеративного процесса на уровне ГКС.

Необходимо отметить и сильные стороны работы. В исследовании приняли участие 44 пациента с редким заболеванием — БГ, что является наибольшей выборкой из представленных в подобных исследованиях. Клинический диагноз в основной группе был подтвержден молекулярно-генетическим методом, неврологическое обследование и оценку по шкале UHDRS проводил невролог — член Европейской сети по изучению БГ (European Huntington's Disease Network). Было выполнено «ослепление» специалистов, проводивших обследование пациентов, учтены основные факторы, способные повлиять на состояние зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи, проводился контроль качества изображений [39–41]. Впервые был проведен анализ комплекса ГКС и установлена его дегенерация, что дополняет сведения о дегенерации различных структур зрительного анализатора при БГ [42]. Увеличение объема выборки и дифференцированный анализ толщины сетчатки в

9 секторах позволили впервые выявить уменьшение толщины сетчатки в наружном височном секторе, сочетающееся со снижением толщины СНВС в височном, нижнем и назальном квадрантах. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Междисциплинарный подход к изучению социально значимой проблемы ранней диагностики и мониторинга лечения нейродегенеративных заболеваний открывает новые неинвазивные биомаркеры нейродегенерации. ОКТ позволяет проследить изменения, происходящие в хориоиде и сетчатке при БГ. Первые результаты подобных исследований указывают на дегенерацию ГКС и их аксонов, отмечаемую уже на преманифестной стадии заболевания и имеющую специфический паттерн. Толщина СНВС связана обратной зависимостью с длительностью течения манифестной стадии БГ. Характер и причина истончения хориоидеи при БГ требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

- McColgan P., Tabrizi S. Huntington's disease: a clinical review. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25 (1): 24–34. doi: 10.1111/ene.13413
- Seliverstov Y., Dranitsyna M., Ivashynka A., et al. Huntington disease in Russia: an epidemiological challenge? *Neurology* 2017; 88 (Suppl 16): P4.323.
- Fisher E., Hayden M. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk. *Mov. Disord.* 2013; 29 (1): 105–14. doi: 10.1002/mds.25717
- Morrison P., Harding-Lester S., Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin. Genet.* 2010; 80 (3): 281–6. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01538.x
- Evans S., Douglas I., Rawlins M., et al. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84 (10): 1156–60. doi: 10.1136/jnnp-2012-304636
- Иванова-Смоленская И.А., Овчинников И.В., Иллариошкин С.Н. и др. Молекулярно-генетическое тестирование в диагностике спорадических случаев хореи Гентингтона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998; 98 (1): 19–22.
- Ivanova-Smolenskaia I.A., Ovchinnikov I.V., Illarioshkin S.N., et al. Molecular genetic testing in the diagnosis of sporadic cases of Huntington's chorea. *Zhurnal Nevrologii Psikiatrii im S.S. Korsakova.* 1998; 98 (3): 19–22 (in Russian).
- Reilmann R., Leavitt B., Ross C. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov. Disord.* 2014; 29 (11): 1335–41. doi: 10.1002/mds.26011
- Bates G., Dorsey R., Gusella J., et al. Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5
- Ross C., Aylward E., Wild E., et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (4): 204–16. doi: 10.1038/nrneurol.2014.24
- 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.
- Illarioshkin S.N. Huntington's disease as model for studying of neurodegenerative diseases. *Byulleten natsional'nogo obshchestva po izucheniyu*

- bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy. 2016; 1: 3–11 (in Russian).
- Doustar J., Torbati T., Black K., Koronyo Y., Koronyo-Hamaoui M. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology.* 2017; 8: 701. doi: 10.3389/fneur.2017.00701
- Светозарский С.Н., Копишинская С.В. Оптическая когерентная томография сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2015; 7 (1): 116–23. doi: 10.17691/stm2015.7.1.14
- Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V. Retinal Optical Coherence Tomography in Neurodegenerative Diseases (Review). *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2015; 7 (1): 116–23 (in Russian). doi: 10.17691/stm2015.7.1.14
- Kopishinskaya S., Svetozarskiy S., Antonova V., Gustov A. The first data on retinal optical coherence tomography parameters in Huntington's disease. *Eur. J. Neurol.* 2014 May; 21(Suppl 1): 36.
- 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): 2457–65. doi: 10.1007/s00415-015-7869-2
- Andrade C., Beato J., Monteiro A., et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31 (3): 377–83. doi: 10.1002/mds.26486
- Bayhan H., Aslan Bayhan S., Celikbilek A., Tamik N., Gurdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 43 (2): 145–51. doi: 10.1111/ceo.12386
- Tan O., Li G., Lu A., Varma R., Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6): 949–56. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.08.011
- Inzelberg R., Ramirez J.A., Nisipeanu P., Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vis. Res.* 2004; 44 (24): 2793–7. doi: 10.1016/j.visres.2004.06.009
- Cunha J., Proença R., Dias-Santos A., et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8: 11–7. doi: 10.1016/j.dadm.2017.03.004
- Eraslan M., Cerman E., Yildiz Balci S., et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2015; 94 (1): e68–e75. doi: 10.1111/aos.12809
- Garcia-Martin E., Pablo L., Bambo M., et al. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177163. doi: 10.1371/journal.pone.0177163
- Laviers H., Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252: 1871–83. doi: 10.1007/s00417-014-2840-y
- Drouin-Ouellet J., Sawiak S., Cisbani G., et al. Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology. *Ann Neurol* 2015; 78 (2): 160–177. doi: 10.1002/ana.24406
- Боголепова А.Н., Журавлева А.Н., Махнович Е.В. Перспективы диагностики болезни Альцгеймера с использованием оптической когерентной томографии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (9): 112–7. doi: 10.17116/jnevro201711791112-117
- Bogolepova A.N., Zhuravleva A.N., Makhnovich E.V. Perspectives of the diagnosis of Alzheimer's disease using optical coherent tomography. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117 (9): 112–7 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201711791112-117
- Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. Патология органа зрения как одно из проявлений болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (9): 124–31. doi: 10.17116/jnevro201711791124-131
- Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Ugrumov M.V. Ophthalmic disorders as a manifestation of Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117 (9): 124–31. (In Russian). doi: 10.17116/jnevro201711791124-131
- denHaan J., Verbraak F., Visser P., Bouwman F. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 6: 162–70. doi: 10.1016/j.dadm.2016.12.014
- Eraslan M., Cerman E., Çekiç O., et al. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 1106–14. doi: 10.3906/sag-1406-145
- Cesareo M., Martucci A., Ciuffoletti E., et al. Association between Alzheimer's disease and glaucoma: a study based on Heidelberg retinal tomography and frequency doubling technology perimetry. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 479. doi: 10.3389/fnins.2015.00479
- Lin I., Wang Y., Wang T., et al. Glaucoma, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: An 8-Year Population-Based Follow-Up Study. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e108938. doi: 10.1371/journal.pone.0108938
- Davis B., Crawley L., Pahlitzsch M., Javadi F., Cordeiro M. Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathologica.* 2016; 132 (6): 807–26. doi: 10.1007/s00401-016-1609-2

31. Аветисов С.Э., Шеремет Н.Л., Фомин А.В. и др. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической невропатией Лебера. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (1): 4–11. Avetisov S.E., Sheremet N.L., Fomin A.V., et al. Morphological changes in retina and optic nerve head in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. Vestnik Oftal'mologii. 2014; 130 (1): 4–11 (in Russian).
32. 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. doi: 10.3389/fneur.2017.00710
33. O'Donnell B., Blekher T., Weaver M., et al. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2008; 14 (03): 446–53. doi: 10.1017/s1355617708080405
34. Shirendeb U., Reddy A., Manczak M., et al. Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin oligomers in Huntington's disease: implications for selective neuronal damage. Hum. Mol. Genet. 2011; 20 (7): 1438–55. doi: 10.1093/hmg/ddr024
35. Wong-Riley M. Energy metabolism of the visual system. Eye Brain. 2010; 2: 99–116. doi: 10.2147/eb.s9078
36. Batcha A.H., Greferath U., Jobling A.I., et al. Retinal dysfunction, photoreceptor protein dysregulation and neuronal remodeling in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. Neurobiol. Dis. 2012; 45 (3): 887–96. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.004
37. Spaide R., Koizumi H., Pozzoni M. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Am. J. Ophthalmol. 2008; 146 (4): 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
38. Bartselli G., Chhablani J., El-Emam S., et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. Ophthalmology. 2012; 119 (12): 2572–2578. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.065
39. Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 5121–9. doi: 10.1167/iops.11-7364
40. Usui S., Ikuno Y., Akiba M., et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 2300–7. doi: 10.1167/iops.11-8383
41. Tan K., Gupta P., Agarwal A., et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. Surv. Ophthalmol. 2016; 61 (5): 566–81. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.007
42. Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Густав А.В. и др. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона. Вестник офтальмологии. 2015; 131 (5): 82–6. doi: 10.17116/oftalma2015131582-86
Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V., Gustov A.V., et al. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. Vestnik Oftal'mologii. 2015; 131 (5): 82–6 (In Russian). doi: 10.17116/oftalma2015131582-86

Поступила: 18.06.2018

Retinal and choroidal morphological changes in Huntington's disease

S.N. Svetozarskiy — Ph.D. student, department of eye diseases

S.V. Kopishinskaya — Cand. Med. Sci., associate professor, department of neurology, psychiatry and addiction medicine, postgraduate faculty

I.G. Smetankin — Dr. Med. Sci., head of chair of ophthalmology

Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
svetozarskiy@rambler.ru

Purpose: to investigate the choroidal and retinal morphology in Huntington's disease (HD) using optical coherence tomography (OCT) and to analyze how the parameters studied correlate with the clinical data. **Material and methods.** The study included two groups of subjects, (1) 44 HD patients, averagely aged 37.6 ± 10.2 yrs, and (2) 31 healthy volunteers, averagely aged 37.3 ± 10.8 yrs. The groups had matching age, sex distribution, intraocular pressure and mean refractive error. In the study group, 21 patients had pre-manifest and 23, manifest HD stage. All patients underwent a thorough neurological and ophthalmic examination which included retinal OCT. The foveal choroidal thickness, retinal thickness in 9 areas of the macular zone, retinal ganglion cells complex (GCC) and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) were evaluated in 4 quadrants. CAG repeat expansion size (cytosine-adenine-guanine) in the huntingtin gene, the disease duration and Unified HD Rating Scale motor scores (UHDRS) were evaluated for HD patients. **Results.** The range of the CAG repeat expansion size in the study group was 37–56 repeats (44.3 ± 3.8), the UHDRS motor score was 36.3 ± 29.7 , disease duration was 13.7 ± 7.2 years. OCT revealed a significant decrease in the foveal choroidal thickness, GCC complex thickness, average, temporal, inferior and nasal RNFL thickness and total retinal thickness in the external temporal area in HD patients as compared to the controls. In addition, an inverse correlation between the disease duration, UHDRS Motor Score and a number of OCT parameters was found. **Conclusion.** The results confirm the promising potential of retinal tomographic parameters as a biomarker for early diagnosis and monitoring of the neurodegenerative process progression. The topography of retinal thickness reduction indicates a specific pattern of retinal neurodegeneration in HD.

Keywords: optical coherence tomography, Huntington's disease, neurodegeneration, optic nerve, biomarker

For citation: Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V., Smetankin I.G. Retinal and choroidal morphological changes in Huntington's disease. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 56–63 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-56-63

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

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