

3. Malyugin BE. Cataract surgery and intraocular correction: results and perspective. In: Proceedings IX Congress of Ophthalmologists of Russia. Moscow, 2010; p. 192–5. Russian (Малюгин Б. Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция: итоги и перспектива. В сб.: Материалы IX Съезда офтальмологов России: тез. докл. М., 2010; с. 192–5).
4. Aznabaev BM, Dibaev TI, Mukhamadeev TR, et al. Modern view on irrigation and aspiration of cortical masses during phacoemulsification. *Bashkortostan Medical Journal* 2018; 13 (1): 102–5. Russian (Азнабаев Б. М., Дибаяев Т. И., Мухаммадеев Т. Р. и др. Современный взгляд на этап иригации-аспирации кортикальных масс при факоэмульсификации. Медицинский вестник Башкортостана 2018; 13 (1): 102–5).
5. Aznabaev BM. Ultrasonic cataract surgery — phacoemulsification. Moscow: Avgust Borg, 2016; 144 p. Russian (Азнабаев Б. М. Ультразвуковая хирургия катаракты — факоэмульсификация. М.: Август Борг, 2016; 144 с.).
6. Kanyukov VN, Gorbunov AA. Modification of ultrasonic phacoemulsification technique in patients with dense nuclear cataracts. *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii* 2008. URL: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?6192> (25 December 2018). Russian (Канюков В. Н., Горбунов А. А. Модификация техники ультразвуковой факоэмульсификации у пациентов с плотной ядерной катарактой. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии 2008. URL: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?6192> (25 December 2018)).
7. Krivko SV, Tereshchenko YuA, Sidorenko TK, et al. Analysis of the causes of the posterior capsule rupture of the lens during the phacoemulsification of cataract by young surgeons. *Modern technologies in ophthalmology* 2014; (2): 29–30. Russian (Кривко С. В., Терещенко Ю. А., Сидоренко Т. К. и др. Анализ причин разрыва задней капсулы хрусталика при выполнении факоэмульсификации катаракты молодыми хирургами. Современные технологии в офтальмологии 2014; (2): 29–30).
8. Gimbel HV, Sun R, Ferensowicz M, et al. Intraoperative management of posterior capsule tears in phacoemulsification and intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 2001; 108: 2186–9.
9. Smetankin IG. Temperature and structural changes of operative wound after phacoemulsification, done by bimanual and coaxial methods. *Medical Almanac* 2009; 3 (8): 126–9. Russian (Сметанкин И. Г. Температурные и структурные изменения операционной раны после факоэмульсификации, выполненной бимануальным и коаксиальным методами. Медицинский альманах 2009; 3 (8): 126–9).
10. Sugar A, Schertze RM. Clinical course of phacoemulsification wound burns. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25 (5): 688–92.
11. Zacharias J. Thermal characterization of phacoemulsification probes operated in axial and torsional modes. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41 (1): 208–16.
12. Bradley MJ, Olson RJ. A survey about phacoemulsification incision thermal contraction incidence and causal relationships. *Am J Ophthalmol* 2006; 141 (1): 222–4.
13. Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Bikhuraev DR, et al. Temperature in the tunnel section zone in performing coaxial phacoemulsification. *Bulletin of Orenburg State University* 2009; (12): 222–4. Russian (Азнабаев Б. М., Мухаммадеев Т. Р., Бикчуряев Д. Р. и др. Температура зоны тоннельного разреза при коаксиальной факоэмульсификации. Вестник Оренбургского государственного университета 2009; (12): 222–4).
14. Osher RH. Shark fin: a new sign of thermal injury. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 640–2.
15. Mencucci R, Ambrosini S, Ponchiotti C, et al. Ultrasound thermal damage to rabbit corneas after simulated phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31 (11): 2180–6.
16. Soscia W, Howard JG, Olson RJ. Microphacoemulsification with WhiteStar: a wound temperature study. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28 (6): 1044–6.
17. Belkin A, Abulafia A, Michaeli A. Wound temperature profiles of coaxial mini-incision versus sleeveless microincision phacoemulsification. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2017; 45: 247–53.
18. Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Dibaev TI, et al. Method of aspiration of cortical masses and device for its implementation: patent application RF, № 2017143868; 2017. Russian (Азнабаев Б. М., Мухаммадеев Т. Р., Дибаяев Т. И. и др. Способ аспирации кортикальных масс и устройство для его осуществления: заявка на патент РФ, № 2017143868; 2017).
19. Ilyukhin OE, Kumar LA. Thermographic analysis of coaxial, microcoaxial and bimanual phacoemulsification. *Russian Ophthalmological Journal* 2010; 3 (1): 8–13. Russian (Илюхин О. Е., Кумар Г. Л. Термографический анализ коаксиальной, микрокоаксиальной и бимануальной факоэмульсификации. Российский офтальмологический журнал 2010; 3 (1): 8–13).
20. Fu C, Chu NYu X, et al. Bimanual Microincision Cataract Surgery versus Coaxial Microincision Cataract Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 1–9.

УДК 617.7-07-06:616.851.7-02-07 (021)

Оригинальная статья

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ И ПРЕМАНИФЕСТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ГЕНА БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

С. Н. Светозарский — ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, врач-офтальмолог офтальмологического отделения, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заочный аспирант кафедры глазных болезней; **С. В. Копишинская** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО, доцент, кандидат медицинских наук; **И. Г. Сметанкин** — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой глазных болезней, доцент, доктор медицинских наук.

OCULOMOTOR ABNORMALITIES IN HUNTINGTON'S DISEASE PATIENTS AND PREMANIFEST GENE CARRIERS

S. N. Svetozarskiy — Volga District Medical Center, Ophthalmologist of the Ophthalmology Department, Privolzhskii Research Medical University, Postgraduate of the Department of Eye Diseases; **S. V. Kopishinskaya** — Privolzhskii Research Medical University, Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Addiction, Associate Professor, PhD. **I. G. Smetankin** — Privolzhskii Research Medical University, Head of the Department of Eye Diseases, Associate Professor, DSc.

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.

Светозарский С. Н., Копишинская С. В., Сметанкин И. Г. Глазодвигательные нарушения у больных и преманифестных носителей гена болезни Гентингтона. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (4): 922–928.

Цель: установить особенности глазодвигательных нарушений у больных и преманифестных носителей гена болезни Гентингтона (БГ) по сравнению с группой контроля. **Материал и методы.** В исследовании участвовали 23 пациента на манифестной стадии БГ, 21 преманифестный носитель гена БГ и 31 здоровый доброволец. Вы-

полняли оценку характера зрения с помощью теста Уорса, исследование прямой и содружественной реакции зрачка на свет, конвергенцию и аккомодацию, оценку положения головы, подвижности, положения и отклонения глазных яблок. Проводили также исследование медленных следящих движений глаз и саккад, исследование конвергенции. Критерием клинической недостаточности конвергенции считали расстояние до ближайшей точки конвергенции более 5 см. Пациенты из целевых групп прошли исследование ДНК на наличие мутации в гене гентингина, обследование по двигательной шкале UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale — Унифицированная шкала оценки БГ) и определение длительности течения заболевания. *Результаты.* Исследование показало наличие нарушений медленных следящих движений глаз, инициации, скорости и объема саккад более чем у половины манифестных пациентов. У преманифестных носителей БГ выявлена высокая частота (33%) нарушений вертикальных следящих движений. Клиническая недостаточность конвергенции обнаруживалась у больных БГ и носителей значительно чаще, чем в группе контроля ($p < 0,001$). У 35% манифестных пациентов конвергентные движения глаз прерывались неконтролируемыми саккадами. Выявлена положительная корреляция между расстоянием до ближайшей точки конвергенции и баллом по двигательной шкале UHDRS, а также количеством ЦАГ-повторов (цитозин-аденин-гуанин) в гене гентингина. *Заключение.* Известная картина глазодвигательных нарушений на манифестной стадии БГ дополнена характеристиками конвергенции. Определены ведущие симптомы глазодвигательных нарушений у преманифестных носителей. Для обозначения обсуждаемого комплекса симптомов предложен описательный термин: «синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений».

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, нейроофтальмология, конвергенция, саккады, глазодвигательные нарушения.

Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Smetankin IG. Oculomotor abnormalities in Huntington's disease patients and premanifest gene carriers. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (4): 922–928.

Purpose: to establish oculomotor features in manifest Huntington's disease (HD) patients and premanifest gene carriers compared with controls. *Material and Methods.* The study involved 23 manifest HD patients, 21 premanifest gene carriers and 31 healthy volunteers. Binocular vision was evaluated using the four-point test. Direct and indirect pupil light reaction, convergence and accommodation response, head position, eye mobility and deviation were assessed. Slow eye movements, saccades and convergence were assessed. The criterion for clinical convergence insufficiency was defined as the near point of convergence of more than 5 cm. Patients from the target groups underwent DNA testing with an estimation of the CAG-repeats (cytosine-adenine-guanine) length in the huntingtin gene, an examination on the UHDRS motor scale (Unified Huntington's Disease Rating Scale) and had the duration of their disease determined. *Results.* The study showed that slow eye movements, initiation, speed and volume of saccades are disturbed in more than a half of manifest HD group. A high frequency (33%) of vertical slow eye movements disturbances was revealed in the premanifest HD group. Convergence insufficiency was found in manifest patients and HD carriers significantly more often than in the control group ($p < 0.001$). Convergent eye movements were interrupted by uncontrolled saccades in 35% of manifest patients. A positive correlation was found between the distance to the near point of convergence and the UHDRS motor score, as well as with the number of CAG repeats. *Conclusion.* The study added new insights to the well-known picture of oculomotor disturbances in manifest HD patients, especially considering convergence characteristic. The leading symptoms of oculomotor abnormalities in premanifest HD carriers were identified. To designate the discussed complex of symptoms, a descriptive term "hyperkinetic oculomotor disorder" was proposed.

Key words: Huntington's disease, neuro-ophthalmology, convergence, saccades, oculomotor disorders.

Введение. 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 [1]. Результатом работы 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 [2]. 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) [3].

Болезнь Гентингтона (БГ) — неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызванное мутацией в гене гентингина в виде увеличения количества ЦАГ-повторов (цитозин-аденин-гуанин) [4, 5]. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным механизмом наследования, полной пенетрантностью, прогрессирующими двигательными, когнитивными и психическими нарушениями. БГ обычно манифестирует в зрелом возрасте и приводит к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [4]. Болезнь распространена повсеместно, распространенность оценивается порядка 4,6–13,7 на 100 тыс. населения [6–9]. Выделяют последовательно развивающиеся преманифестную (асимптомную) стадию и манифестную (клиническую) стадию [4, 5].

Глазодвигательные симптомы представляются одними из наиболее ранних проявлений нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона и БГ [10–13]. При БГ поражаются фиксация взора и вестибулоокулярный рефлекс, на манифестной стадии страдают медленные следящие движения глаз [14–16]. Вестибулоокулярный рефлекс, обеспечивающий фиксацию взора и стабильное изображение на сетчатке при движениях головы, опосредован путями от вестибулярных ядер к ядру отводящего нерва, а также к ядрам глазодвигательного и блокового

Ответственный автор — Светозарский Сергей Николаевич
Тел.: +7 (950) 6227675
E-mail: svetozarskij@rambler.ru

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 дрефта и подавления саккад	Прерывание неподдаваемыми саккадами
Следящие движения	Медленные конъюгатные движения глаз, которые сопровождают перемещение объекта в поле зрения, удерживая его изображение на области фовеа	Снижение скорости, прерывание неподдаваемыми саккадами
Саккады	Быстрые конъюгатные движения глаз, которые перемещают изображение интересующего объекта на область фовеа	Нарушение инициации, замедление, ограничение амплитуды
Вергенции	Дисконъюгатные 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
Вестибулоокулярный рефлекс	Конъюгатные движения глаз, удерживающие изображение в области фовеа при движении головы, состоят из медленной и быстрой фазы	Снижение скорости медленной фазы
Оптокинетический рефлекс	Конъюгатные движения глаз фиксируют взор на движущихся в одну сторону предметах, состоят из медленной и быстрой фазы	Снижение скорости медленной или быстрой фазы, исчезновение оптокинетического нистагма

Таблица 2

Демографическая характеристика исследуемых групп

Параметр	Преманифестные носители гена БГ (n=21)	Манифестная стадия БГ (n=23)	Группа контроля (n=31)
Возраст, лет, M±SD	30,6±4,6	42,6±10,2	37,3±10,8
Мужчины / женщины, абс.	9/12	13/10	15/16

нерва в среднем мозге через медиальный продольный пучок. При БГ нарушаются и быстрые движения глаз — саккады, в первую очередь контролируемые саккады: пациенту труднее их начинать и завершать. Они становятся медленнее в горизонтальном и вертикальном направлении, увеличивается время задержки, развивается гипометрия саккад — их несоизмеримость, движения глаз выполняются в недостаточном объеме [17–20]. Аналогичные изменения происходят и с движениями головы за фиксируемым объектом [15]. Зрительно-моторная дезинтеграция определяется при БГ задолго до клинической манифестации и проявляется в снижении скорости и точности контролируемых зрением движений, скорости определения и коррекции моторных ошибок [21]. С помощью технологии ай-трекинга (eye-tracking) установлены такие изменения, как высокая вариабельность латентности, увеличение числа ошибок при выполнении заданий, требующих запоминания, в тесте антисаккад (взгляд в сторону, противоположную стимулу) [19, 22–24]. Причиной тому может быть дегенерация ядер моста и поражение структур, ответственных за внимание. Учитывая такие трудности, связанные с оценкой глазодвигательных функций объективными методами, как высокие затраты времени и необходимость работы со специфическим оборудованием для электроокулографии или ай-трекинга, клиническую оценку глазодвигательных функций при БГ включили в унифицированную шкалу оценки БГ (UHDRS) [25]. Обобщение имеющихся сведений о глазодвигательных нарушениях при БГ [10–20] представлено в табл. 1.

Таким образом, глазодвигательные функции на манифестной стадии БГ изучены достаточно подробно, за исключением конвергенции. Недостаточно исследована также проблема клинической оцен-

ки глазодвигательных функций у преманифестных носителей. В контексте исследования офтальмологических проявлений БГ интерес представляют дальнейшее изучение глазодвигательных функций у преманифестных носителей гена БГ, количественная и качественная оценка конвергенции, а также поиск связей между генетическими и клинико-демографическими параметрами и результатами стандартизированной оценки глазодвигательных функций по шкале UHDRS.

Цель: установить особенности глазодвигательных нарушений у больных и преманифестных носителей гена болезни Гентингтона по сравнению с группой контроля.

Материал и методы. В исследование были включены 78 испытуемых в возрасте от 20 до 59 лет, разделенных на три группы: 1-я целевая группа из 23 пациентов на манифестной стадии БГ; 2-я целевая группа из 21 преманифестного носителя гена БГ; группа контроля, состоявшая из 31 здорового добровольца (табл. 2).

Критерием включения пациентов в целевые группы было молекулярно-генетическое подтверждение носительства патологической экспансии в гене гентингина. В 1-ю целевую группу включали пациентов с установленным диагнозом манифестной стадии БГ. Критерием преманифестной стадии считали отсутствие характерной неврологической симптоматики, балл по двигательной шкале UHDRS не более 5. Критерием включения в группу контроля: 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., любое значимое помутнение оптических сред на момент обследования, наличие в анамнезе или по данным обследования заболеваний, в первую очередь глаукомы, последствий травм и оперативных вмешательств (в том числе лазерных) на органе зрения, могущих повлиять на результаты исследования. 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. Пациенты с очаговой патологией головного мозга по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга исключались из исследования.

Стандартное офтальмологическое обследование включало авторефрактометрию, визометрию, исследование цветового зрения с помощью псевдоизохроматических таблиц (таблицы Е.Б. Рабкина), тонометрию, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию в условиях мидриаза, статическую автоматизированную периметрию.

Оценку характера зрения проводили с помощью четырехточечного теста Уорса. Характер зрения определяли как бинокулярный, одновременный или монокулярный. Оценивали прямую и содружественную реакцию зрачка на свет, а также реакцию на конвергенцию и аккомодацию. Проводилась оценка положения головы, выполнялись исследование подвижности, положения и отклонения глазных яблок, исследование медленных следящих движений глаз и саккад. Отмечалось наличие вынужденного наклона или поворота головы. Исследование подвижности проводилось монокулярно в 9 диагностических позициях взора. Положение и отклонение глазных яблок оценивались бинокулярно по Гиршбергу.

Клиническое исследование конвергенции проводилось бинокулярно в соответствии с рекомендациями Scheiman M. et al. (2003) [26]. Исследование выполняли в условиях искусственного освещения, используя линейку и аккомодационный тест-объект. В качестве тест-объекта выступала шариковая ручка с наклеенной на нее меткой в виде буквы размера 12 пт. Медленно приближая ручку к носу пациента (1–2 см/с), определяли ближайшую точку конвергенции (в см). Ближайшей точкой конвергенции считали расстояние от переносицы до тест-объекта, на котором у пациента возникало двоение или объективно определялось отклонение глазного яблока. 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 [26–27].

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

Для оценки следящих движений глаз пациенту в условиях бинокулярности предлагалось следить за небольшим движущимся объектом, 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 объеме; 3 = ограничение движений; 4 = движения отсутствуют.

Дополнительно отмечалось возникновение диплопии.

Для оценки инициации 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 взора на объект. 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 иницировать саккады.

Скорость и объем саккад в вертикальном и горизонтальном направлении оценивались отдельно по следующей шкале: 0 = нормальная скорость, полный объем; 1 = легкое замедление; 2 = умеренное замедление; 3 = значительное замедление, полный объем; 4 = неполный объем (гипометрия).

При выполнении статистического анализа результатов исследования глазодвигательных функций проводили анализ по каждому элементу обследования, принимая балл, равный 0, за отсутствие нарушений, а наличие 1–4 баллов за наличие нарушений [28].

Пациенты из целевых групп прошли исследование ДНК на наличие мутации в гене гентингина (НТТ) в виде патологической экспансии ЦАГ-повторов в гене гентингина с оценкой количества ЦАГ-повторов в данном гене (Центр молекулярной генетики, Москва, Россия). Субъектам с подтвержденной мутацией проводилось обследование по двигательной шкале UHDRS и определение длительности течения заболевания. Шкала UHDRS включает 4 раздела, посвященных оценке двигательных, когнитивных, поведенческих и функциональных нарушений при БГ. 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.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0. Непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Нормальность распределения оценивали с помощью графиков квантилей (Q-Q plots, Quantile-Quantile plots) и критерия Шапиро — Уилка. Для

Таблица 3

Характеристика конвергенции пациентов в исследуемых группах

Параметр	Носители (n=21)	БГ (n=23)	Группа контроля (n=31)	p ₁ (ANOVA)	p ₂
Ближайшая точка конвергенции, см, M±SD	5,3±1,7	8,8±3,7	3,2±1,4	<0,001	<0,001* <0,001** <0,001***

Примечание: * — носители vs контроль, ** — БГ vs контроль, *** — носители vs БГ.

Таблица 4

Нарушения глазодвигательных функций в исследуемых группах

Исследуемые группы Нарушения глазодвигательных функций	Носители (n=21)	БГ (n=23)	Группа контроля (n=31)
Клиническая недостаточность конвергенции, % (абс.)	38 (8) *	91 (21) **	3 (1)
Нарушение вертикальных следящих движений, % (абс.)	33 (7) *	65 (15) **	3 (1)
Нарушение горизонтальных следящих движений, % (абс.)	14 (3)	56 (13) **	0 (0)
Нарушение инициации вертикальных саккад, % (абс.)	10 (2)	87 (20) **	3 (1)
Нарушение инициации горизонтальных саккад, % (абс.)	5 (1)	83 (19) **	0 (0)
Нарушение скорости и объема вертикальных саккад, % (абс.)	5 (1)	70 (16) **	0 (0)
Нарушение скорости и объема горизонтальных саккад, % (абс.)	0 (0)	61 (14) **	0 (0)

Примечание: * — уровень значимости p<0,05 для точного критерия Фишера; ** — уровень значимости p<0,05 для критерия Хи-квадрат.

проверки значимости различий в трех исследуемых группах применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При выявлении значимых различий с помощью ANOVA выполняли попарные апостериорные сравнения с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Категориальные бинарные переменные представляли в виде четырехпольных таблиц. Если ожидаемое число в любой из клеток четырехпольной таблицы было больше или равно 5, 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 исследовали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Принятый уровень значимости p<0,05.

Результаты. Количество ЦАГ-повторов в генетингтине у носителей и манифестных пациентов варьировалось от 37 до 56 (44,3±3,8). Балл по двигательной шкале UHDRS у манифестных пациентов составил 36,3±29,7, длительность заболевания 13,7±7,2 года.

У всех обследуемых субъектов определялся бинокулярный характер зрения. Оценка прямой и содружественной реакции зрачка на свет, а также реакции на конвергенцию и аккомодацию показала сохранность зрачковых реакций у всех обследуемых. Вынужденный наклон или поворот головы, явное косоглазие и ограничения подвижности глазных яблок отсутствовали.

При исследовании конвергенции в группе контроля ближайшая точка конвергенции находилась на расстоянии 1–6 см от переносицы, у преманифестных носителей — на расстоянии 2–8 см, у манифестных пациентов — 5–19 см (табл. 3). Статистически значимая разница обнаружена между расстоянием

до ближайшей точки конвергенции в группах носителей и больных БГ по сравнению с контролем, а также при сравнении преманифестных носителей и пациентов на манифестной стадии БГ (см. табл. 3). Клиническая недостаточность конвергенции (ближайшая точка конвергенции >5 см, по Scheiman) обнаруживалась у больных БГ и носителей значительно чаще, чем в группе контроля (p<0,001) (табл. 4). У 8 из 23 манифестных пациентов (35%) конвергентные движения глаз прерывались неконтролируемыми саккадами.

Исследование показало наличие нарушений медленных следящих движений глаз, инициации, скорости и объема саккад более чем у половины 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 (см. табл. 4).

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) и количеством ЦАГ-повторов (r=0,389, p=0,012).

Обсуждение. В то время как классическое описание глазодвигательных проявлений манифестной БГ известно с 1970-х гг., их характеристика у преманифестных носителей стала предметом изучения в последние годы. В настоящей работе выявлена высокая частота (33%) нарушений вертикальных следящих движений у преманифестных носителей БГ. Кроме того, впервые представлена характеристика конвергенции на разных стадиях БГ. Высокая встречаемость клинической недостаточности конвергенции обнаружена как на манифестной, так и на преманифестной стадии БГ.

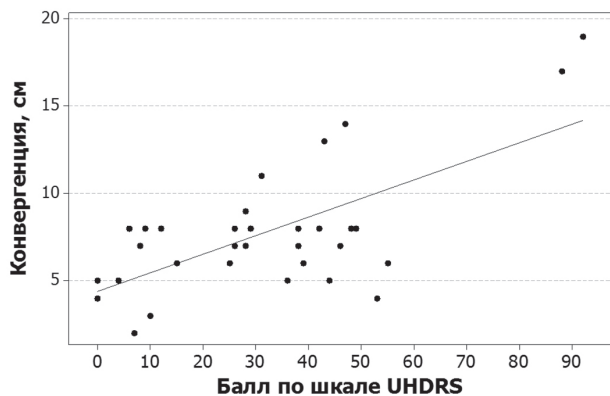


График рассеяния демонстрирует корреляцию между баллом по двигательной шкале UHDRS и ближайшей точкой конвергенции

В рутинной клинической практике офтальмологи исследуют глазодвигательные функции в объеме, позволяющем установить ограничения подвижности, наличие и вид скрытого или явного косоглазия и нарушения конвергенции. Исследование показало, что больные манифестной БГ и носители гена БГ не имеют ограничений движения глазных яблок, явного косоглазия, нарушений зрачковых реакций и отличались сохранностью бинокулярного зрения. В то же время подтверждено снижение способности к конвергенции и нарушение следящих движений и саккад на манифестной стадии заболевания, описанное ранее [10–20].

Количественное исследование конвергенции с оценкой частоты клинической недостаточности конвергенции проведена впервые. Установлено, что подавляющее большинство пациентов с БГ (91%) и значительная доля преманифестных носителей (38%) имеют недостаточность конвергенции. В работе Leigh R. et al. (1983) нарушение конвергенции неконтролируемыми саккадами у пациентов с манифестной БГ отмечались в 30% случаев [29], что согласуется с полученными нами данными (35%). Установленная корреляция между баллом по двигательной шкале UHDRS и ближайшей точкой конвергенции указывает на синхронность развития различных двигательных нарушений.

Результаты исследования глазодвигательных функций по шкале UHDRS оказались близки к результатам, представленным в аналогичных исследованиях [10, 16–21]. Интерес представляют результаты сравнения 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), представлен в исследовании Winder JY et al. (2018) [28]. Наиболее часто в группе из 70 преманифестных пациентов также обнаруживались нарушения вертикальных следящих движений.

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.

Синдром глазодвигательных нарушений является наиболее ярким клиническим синдромом, характеризующим изменения в офтальмологическом статусе пациентов [30]. Не находя в отечественной литературе термина, обобщающего такие симптомы, как снижение скорости и несоразмерность саккад, нарушение инициации саккад и характера следящих движений, объединенные общим механизмом развития, мы считаем возможным предложить для обсуждения описательный термин: «синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений». По международной классификации болезней 10-го пересмотра данный синдром может кодироваться как «Другие уточненные нарушения содружественного движения глаз», код H51.8. Потребность в подобном термине объясняется необходимостью отразить в диагнозе выявленную у пациента совокупность глазодвигательных нарушений, имеющую высокую диагностическую ценность для установления или уточнения неврологического диагноза. Необходимо отметить, что данный синдром может быть диагностирован как офтальмологом, так и неврологом, и не является патогномичным для БГ, но может развиваться при ряде экстрапиримидных расстройств.

Выводы:

1. При обследовании пациента с подозрением или установленным диагнозом нейродегенеративного заболевания в дополнение к исследованию подвижности и положения глазных яблок целесообразно оценивать инициацию и скорость саккад и следящих движений согласно описанной ранее стандартизированной методике.

2. Клиническая недостаточность конвергенции выявляется не только при манифестной БГ, но и у преманифестных носителей. Представляется целесообразным включить исследование конвергенции, не входящее в стандарт оценки глазодвигательных функций по шкале UHDRS, в алгоритм обследования при БГ.

3. Отмечена положительная корреляция между расстоянием до ближайшей точки конвергенции и клинико-генетическими показателями: баллом по двигательной шкале UHDRS и количеством ЦАГ-повторов.

4. Нарушения скорости и инициации саккад и следящих движений в вертикальном и горизонтальном направлении характеризует манифестную БГ. У преманифестных носителей определяется только нарушение вертикальных следящих движений.

5. Для обозначения комплекса симптомов, представленного снижением скорости и несоразмерностью саккад, нарушением инициации саккад и характера следящих движений, объединенных общим механизмом развития, предлагается описательный термин: «синдром гиперкинетических глазодвигательных нарушений».

Конфликт интересов отсутствует.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — С. Н. Светозарский, С. В. Копишинская, И. Г. Сметанкин; получение данных — С. Н. Светозарский, С. В. Копишинская; анализ данных — С. Н. Светозарский; интерпретация результатов — С. Н. Светозарский; написание статьи — С. Н. Светозарский; утверждение рукописи для публикации — С. Н. Светозарский, С. В. Копишинская, И. Г. Сметанкин.

References (Литература)

1. Klyushnikov SA, Aziatskaya GA. Oculomotor disorders in neurological practice. *Nervnye bolezni* 2015; (4): 41–7. Russian (Клюшников С. А., Азиатская Г. А. Глазодвигательные расстройства в практике невролога. *Нервные болезни* 2015; (4): 41–7).
2. Shamshinova AM, Volkov VV. Functional methods in ophthalmology. M.: Meditsina, 1999; 416 p. Russian (Шамшинова А. М., Волков В. В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина, 1999; 416 с.).
3. Khazali M, Pomper J, Smilgin A, et al. A new motor synergy that serves the needs of oculomotor and eye lid systems while keeping the downtime of vision minimal. *eLife* 2016; (5): e16290.
4. McColgan P, Tabrizi S. Huntington's disease: a clinical review. *Eur J Neurol* 2018; 25 (1): 24–34.
5. Illarionovskiy SN, Klyushnikov SA, Seliverstov YuA. Huntington's disease. M.: Atmosfera, 2018; 472 p. Russian (Илларионовский С. Н., Клюшников С. А., Селиверстов Ю. А. Болезнь Гентингтона. М.: Атмосфера, 2018; 472 с.).
6. Seliverstov YuA, Klyushnikov SA, Illarionovskiy SN. Epidemiology of Huntington's disease: the situation in the world and in Russia. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe* 2015; (S): 72–3. Russian (Селиверстов Ю. А., Клюшников С. А., Илларионовский С. Н. Эпидемиология болезни Гентингтона: состояние вопроса в мире и России. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2015; (S): 72–3).
7. Demetriou C, Heraclides A, Salafori C, et al. Epidemiology of Huntington disease in Cyprus: A 20-year retrospective study. *Clin Genet* 2018; (93): 656–64.
8. Fisher E, Hayden M. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk. *Mov Disord* 2013; (29): 105–14.
9. 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): 1156–60.
10. Rüb U, Heinsen H, Brunt E, et al. The human premotor oculomotor brainstem system — can it help to understand oculomotor symptoms in Huntington's disease? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009; (35): 4–15.
11. Hicks SL, Robert MP, Golding CV, et al. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease. *Progress in Brain Research* 2008; (171): 555–8.
12. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of eye movement control in neurodegenerative movement disorders. *J Ophthalmol* 2014; (2014): 658243.
13. Almer Z, Klein KS, Marsh L, et al. Ocular motor and sensory function in Parkinson disease. *Ophthalmology* 2012; 119 (1): 178–82.
14. Henderson T, Georgiou-Karistianis N, White O, et al. Inhibitory control during smooth pursuit in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 2011; 26 (10): 1893–99.
15. Becker W, Jurgens R, Kassubek J, et al. Eye-head coordination in moderately affected Huntington's disease patients: do head movements facilitate gaze shifts? *Experimental Brain Research* 2009; 192 (1): 97–112.
16. Fielding J, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw J, et al. Impaired modulation of the vestibulo-ocular reflex in Huntington's disease. *Mov Disord* 2004; 19 (1): 68–75.
17. Turner TH, Goldstein J, Hamilton JM, et al. Behavioral measures of saccade latency and inhibition in manifest and premanifest Huntington's disease. *Journal of Motor Behavior* 2011; 43 (4): 295–302.
18. Fielding J, Georgiou-Karistianis N, White O. The role of the basal ganglia in the control of automatic visuospatial attention. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2006; 12 (5): 657–67.
19. Blekher T, Johnson SA, Marshall J, et al. Saccades in presymptomatic and early stages of Huntington disease. *Neurology* 2006; 67 (3): 394–9.
20. Patel SS, Jankovic J, Hood AJ, et al. Reflexive and volitional saccades: biomarkers of Huntington disease severity and progression. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 313 (1-2): 35–41.
21. Say MJ, Jones R, Scahill RI, et al. Visuomotor integration deficits precede clinical onset in Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2011; 49 (2): 264–70.
22. Blekher T, Yee R, Kirkwood S, et al. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res* 2004; (44): 2729–36.
23. Hicks SL, Robert MP, Golding CV, et al. Oculomotor deficits indicate the progression of Huntington's disease. *Progress in Brain Research* 2008; (171): 555–8.
24. Antoniadis C, Altham P, Mason S, et al. Saccadometry: a new tool for evaluating presymptomatic Huntington patients. *Neuroreport* 2007; (18): 1133–6.
25. Huntington Study Group. Unified Huntington's disease rating scale: reliability and consistency. *Mov Disord* 1996; (11): 136–42.
26. Scheiman M, Galloway M, Frantz K, et al. Nearpoint of convergence: test procedure, target selection, and normative data. *Optom Vis Sci* 2003; 80 (3): 214–25.
27. Shippman S, Infantino J, Cimbol D, et al. Convergence insufficiency with normal parameters. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1983; (20): 158–161.
28. Winder JY, Roos RAC. Premanifest Huntington's disease: examination of oculomotor abnormalities in clinical practice. *PLoS ONE* 2018; 13 (3): e0193866.
29. Leigh R, Newman S, Folstein S, et al. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology* 1983; 33 (10): 1268–8.
30. Svetozarskiy SN, Kopishinskaya SV, Gustov AV, et al. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. *Vestnik oftalmologii* 2015; 131 (5): 82–6. Russian. (Светозарский С. Н., Копишинская С. В., Густов А. В. и др. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона. *Вестник офтальмологии* 2015; 131 (5): 82–6).

УДК 617.735–007.23

Клинический случай

ПАЛОЧКОВО-КОЛБОЧКОВАЯ ДИСТРОФИЯ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ *GUCY2D* (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И. В. Зольникова — ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С. В. Кравкова, доктор медицинских наук; **В. В. Кадышев** — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, кандидат медицинских наук; **Р. А. Зинченко** — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заместитель директора по научно-клинической работе, профессор, доктор медицинских наук; **И. В. Егорова** — ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, заведующая отделением электрофизиологической и психофизиологической диагностики заболеваний зрительной системы, кандидат медицинских наук.

ROD-CONE DYSTROPHY WITH MUTATION IN *GUCY2D* GENE (CLINICAL CASE)

I. V. Zolnikova — Helmholtz Moscow research institute of eye diseases, senior research associate of department of clinical electrophysiology of vision n.a. S. V. Kravkov, DSc; **V. V. Kadyshchev** — Research Centre for Medical Genetics, senior research associate of laboratory of genetic epidemiology, PhD; **R. A. Zinchenko** — Research Centre for Medical Genetics, deputy director of research and clinical work, professor, DSc; **I. V. Egorova** — Helmholtz Moscow research institute of eye diseases the department of electrophysiological and psychophysical diagnostics of the diseases of visual system, head of the department, PhD.

Дата поступления — 15.11.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.12.2018 г.