

# НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ НЕВРОПАТИЯ ЛЕБЕРА

УДК 617.7–007.681:577.17

Поступила 29.01.2014 г.



**С.В. Копишинская**, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ;

**С.Н. Светозарский**, ординатор кафедры глазных болезней;

**А.В. Густов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФПКВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Наследственная оптическая невропатия Лебера — митохондриальное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением зрения вследствие атрофии зрительных нервов. Наиболее часто оно манифестирует у молодых людей от 18 до 30 лет, чаще у мужчин. Для заболевания характерен материнский тип наследования, на мужчинах передача признака прерывается. Наследственная оптическая невропатия Лебера в 95% случаев обусловлена одной из трех известных мутаций митохондриальной ДНК, тип которой имеет значение в отношении прогноза заболевания. В течении заболевания выделяют ряд последовательных стадий: доклиническую, острую и хроническую (атрофическую). Диагностика заболевания основана на характерной клинической картине последовательного поражения обоих глаз с образованием центральной скотомы, на анализе родословной и выявлении специфических мутаций. Трудности диагностики болезни Лебера иллюстрирует данное клиническое наблюдение.

**Ключевые слова:** оптическая невропатия; болезнь Лебера; митохондриальное заболевание; атрофия зрительных нервов.

## English

### Leber Hereditary Optic Neuropathy

**S.V. Kopishinskaya**, PhD, Associate Professor, the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, the Faculty of Doctors' Advanced Training;

**S.N. Svetozarskiy**, Clinical Resident, the Department of Eye Diseases;

**A.V. Gustov**, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, the Faculty of Doctors' Advanced Training

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

Leber optic neuropathy is mitochondrial neurodegenerative disease manifested by progressive visual deterioration due to optic nerve atrophy. It is most frequently manifested in young people aged from 18 to 30, male patients prevailing. The disease is characterized by maternal inheritance, and the inheritance of a feature discontinues in men. In 95% cases Leber hereditary optic neuropathy is due to one of three known mitochondrial DNA mutations, its type being important in relation to the disease prognosis. The disease course has a number of succeeding stages: preclinical, acute and chronic (atrophic). The disease diagnosis is based on the characteristic clinical presentation of sequential impairment of both eyes forming central scotoma, the analysis of family history and detection of specific mutations. The present clinical observation illustrates the difficulties in Leber disease diagnosis.

**Key words:** optic neuropathy; Leber disease; mitochondrial disease; optic nerve atrophy.

Наследственная оптическая невропатия Лебера (Leber hereditary optic neuropathy), или атрофия зрительного нерва Лебера, или болезнь Лебера — митохондриальное нейродегенеративное заболевание, проявляющееся прогрессирующим снижением зрения вследствие атрофии зрительных нервов. Оно может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто манифестирует у молодых людей от 18 до 30 лет. Мутация характеризуется неполной пенетрант-

ностью, в частности в зависимости от вида мутации заболевание развивается у 50% носителей мужского пола и 10% носителей женского пола [1, 2].

Для заболевания характерен материнский тип наследования, на мужчинах передача признака прерывается. Наследственная оптическая невропатия Лебера в 95% случаев обусловлена одной из следующих мутаций митохондриальной ДНК: 3460G>A в гене ND1, 11778G>A в гене ND4, 14484T>C в гене

Для контактов: Светозарский Сергей Николаевич, +7 950-622-76-75; e-mail: svetozarskij@rambler.ru

ND6 [3]. У носителей мутации 14484T>C отмечают более легкие клинические проявления и большие шансы к спонтанному выздоровлению. Наиболее частой (около 50% случаев) является мутация 11778G>A в гене ND-4 (замена аденина на гуанин в позиции 11778), который кодирует структуру фермента НАДН-убихинон оксидоредуктазы. Изменение структуры фермента приводит к нарушению взаимодействия убихинона с I комплексом дыхательной цепи и повышенному образованию активных форм кислорода. Дефект дыхательной цепи обуславливает энергетический дефицит, и клетки сетчатки, в первую очередь ганглионарные, перестают осуществлять высокоэнергетический процесс генерации нервных импульсов, что приводит к запуску процессов апоптоза.

В течении заболевания выделяют ряд последовательных стадий: доклиническую, острую и хроническую (атрофическую). На доклинической стадии можно выявить перипапиллярные телеангиозктазии, снижение толщины слоя нервных волокон с височной стороны, нарушения цветового зрения (красный — зеленый), снижение контрастной чувствительности, субнормальные параметры электроретинограммы и вызванных зрительных потенциалов. В острую стадию происходит постепенная потеря центрального зрения. Типичная манифестация заболевания — появление центральной скотомы на одном глазу. Скотома увеличивается в размерах, второй глаз обычно поражается в течение 6–8 нед. В результате за 1–2 мес острота зрения в 80% случаев падает до «счета пальцев у лица», в дальнейшем в редких случаях она может самостоятельно частично восстановиться (более характерно для носителей мутации 14484T>C). Объективными признаками являются извитость центральных сосудов сетчатки, отек слоя нервных волокон, микроангиопатия перипапиллярных сосудов в виде телеангиозктазий. Может определяться симптом Аргайла Робертсона — отсутствие реакции зрачков на свет при сохранности ее на конвергенцию и аккомодацию. Хроническая (атрофическая) стадия характеризуется билатеральной атрофией зрительных нервов. Сопутствующие неврологические нарушения (постуральный тремор, невротии, миопатии, дистонии, атаксии) развиваются во многих случаях, однако редко становятся клинически значимыми. У некоторых носителей мутации 11778G>A, в основном женского пола, развиваются клинические признаки рассеянного склероза, что связано с диссеминированной демиелинизацией центральной нервной системы [4].

Диагностика заболевания должна основываться на характерной клинической картине последовательного поражения обоих глаз с образованием центральной скотомы, анализе родословной и выявлении специфических мутаций.

Необходимо провести медико-генетическое кон-

сультирование пациента и членов его семьи, выяснить особенности наследования заболевания и риск его манифестации у носителей мутантного гена.

Трудности диагностики данного заболевания проиллюстрируем собственным клиническим наблюдением. От пациента получено информированное согласие об использовании его данных для научного анализа.

На консультацию в клинику нервных болезней Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко обратился больной Д., 20 лет, с жалобами на снижение зрения обоих глаз. В марте 2012 г. впервые заметил появление «мертвой зоны» в центральной части поля зрения правого глаза. В течение месяца отмечал увеличение центральной скотомы, затем аналогичные изменения заметил на другом глазу, болей в глазном яблоке не было, иных жалоб не высказывал. В течение 8 мес больной обследовался и лечился в шести лечебно-профилактических учреждениях города и страны. Во всех случаях диагноз включал пункты «рассеянный склероз; ретробульбарный неврит обоих глаз; атрофия зрительных нервов обоих глаз». После этого он обратился за консультацией в клинику нервных болезней НОКБ им. Н.А. Семашко. Больному было рекомендовано молекулярно-генетическое исследование с целью исключения наследственной оптической невропатии Лебера. В результате молекулярно-генетического исследования выявлена мутация 11778G>A в гомоплазмическом состоянии.

В ходе подробного сбора анамнеза выяснено, что троюродный брат больного, проживающий в другом регионе, страдает тем же заболеванием с 2006 г. В телефонном разговоре родственник передал сведения о выявленной у него аналогичной мутации. Генетическая родословная больного подтверждает материнский тип наследования заболевания с неполной пенетрантностью (рис. 1).

Неврологический статус — без особенностей.

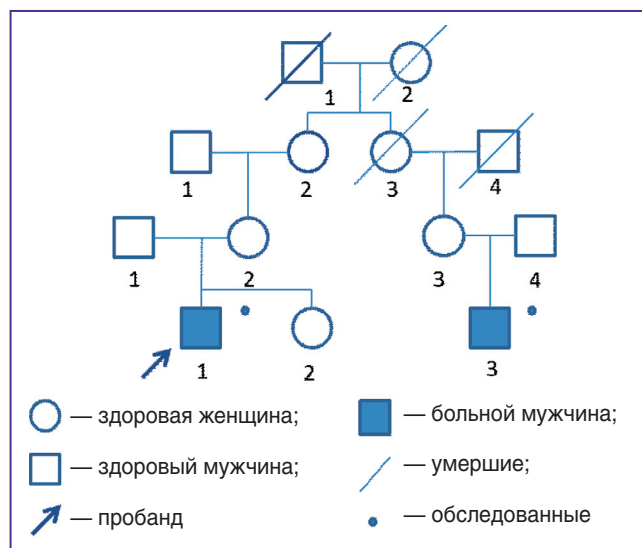


Рис. 1. Родословная пациента Д.

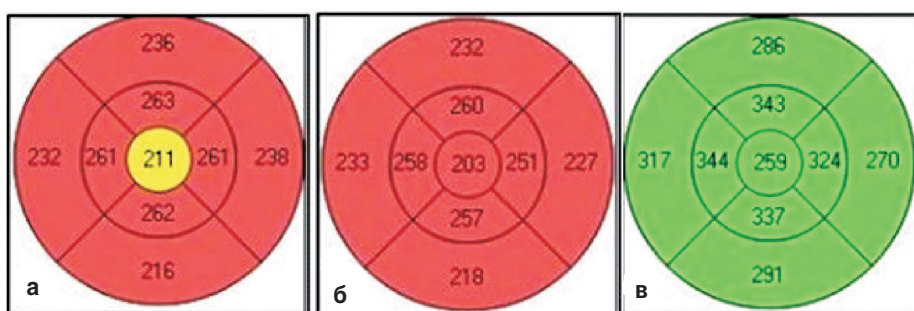
Офтальмологом проведены визометрия, тонометрия, динамическая периметрия, биомикроскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) заднего отрезка глаза. Острота зрения обоих глаз — 0,005 («счет пальцев у лица»), по данным периметрии — двусторонние центральные скотомы. Тоннометрическое внутриглазное да-

**Таблица 1**  
**Результаты исследования макулярной зоны сетчатки больного Д. методом ОКТ**

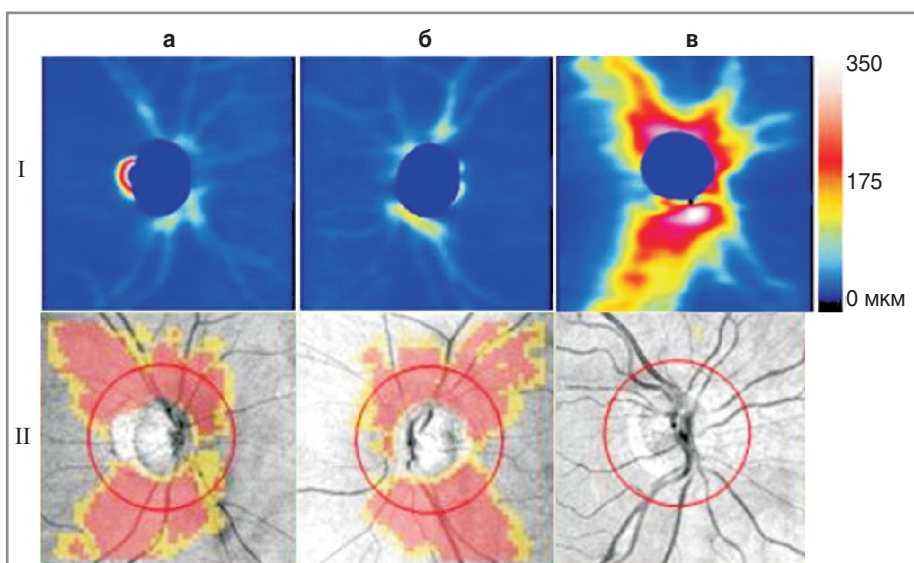
Характеристика макулярной зоны	Правый глаз	Левый глаз	Норма
Толщина нейрозпителя в фовеа, мкм	211	203	220,5–294,8
Средняя толщина сетчатки парафовеолярно, мкм	230	228	257,1–295,0
Объем нейрозпителя в макуле, мм <sup>3</sup>	8.2	8.1	9,39–10,75

**Таблица 2**  
**Результаты исследования диска зрительного нерва больного Д. методом ОКТ**

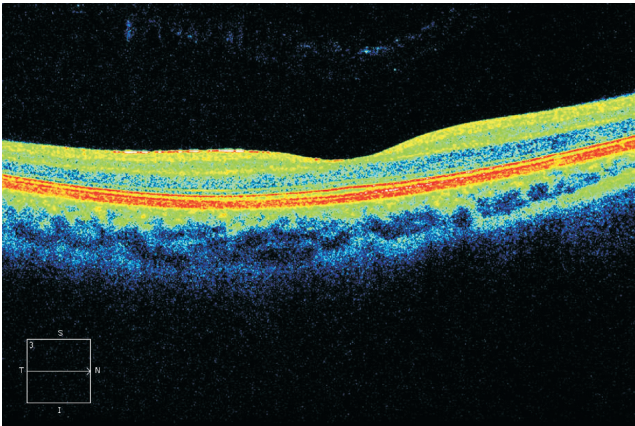
Характеристика диска зрительного нерва	Правый глаз	Левый глаз	Норма
Средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон, мкм	51	50	75,0–107,2
Симметричность перипапиллярного слоя нервных волокон, %		73	76–95
Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон, мкм:			
височный квадрант	45	44	45,1–82,2
верхний квадрант	55	56	88,9–136,7
назальный квадрант	50	50	50,0–86,2
нижний квадрант	52	52	89,4–138,3



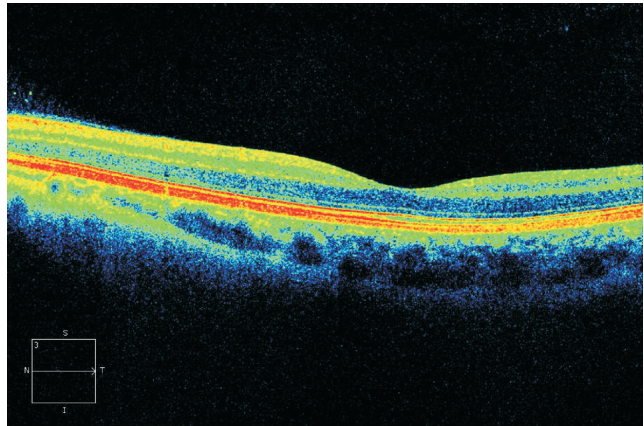
**Рис. 2.** Толщина нейрозпителя сетчатки (в мкм) снижена во всех 9 секторах макулярной зоны правого (а) и левого (б) глаза пациента. Для сравнения — пациент без патологии со стороны органа зрения (в)



**Рис. 3.** Область диска зрительного нерва правого (а, Iа) и левого (б, Iб) глаза больного Д. Для сравнения — пациент без патологии со стороны органа зрения (в, Iв). Верхний ряд снимков — цветное картирование сетчатки по толщине слоя нервных волокон (шкала приведена справа), нижний ряд — плоские ОКТ-сканы сетчатки с указанием участков истончения слоя нервных волокон: желтый — пограничные значения для данного сегмента, красный — ниже нормы



**Рис. 4.** Горизонтальный ОКТ-срез через макулу правого глаза пациента Д. Фовеолярный контур сглажен. Все слои дифференцируются, истончены. Слой пигментного эпителия — однородный. Определяется уплотнение внутренней пограничной мембраны



**Рис. 5.** Горизонтальный ОКТ-срез через макулу левого глаза пациента Д. Фовеолярный контур сглажен. Все слои дифференцируются, истончены. Слой пигментного эпителия — однородный

ление по Маклакову (груз 10 г) — 18 мм рт. ст. на обоих глазах. Реакция зрачков на свет — живая. Структуры переднего отрезка глаза — без патологических изменений. Глазное дно: диски зрительных нервов — восковидно-бледные, границы слегка размыты, экскавация — в пределах нормы.

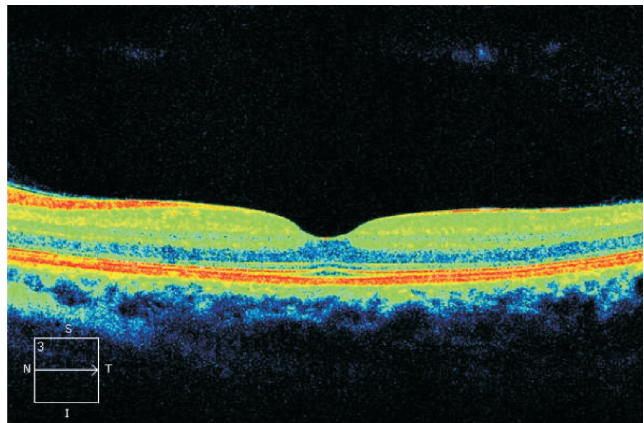
Макулярная зона сетчатки и область зрительного нерва исследованы методом ОКТ на оптическом когерентном томографе Cirrus 4000 (Carl Zeiss, Германия) по программам RNFL Thickness analysis, Macular thickness. Результаты измерения параметров сетчатки и слоя нервных волокон (табл. 1 и 2, рис. 2–5) сравнены с нормальными значениями [5, 6]. Для наглядности представлены также результаты исследования заднего отрезка глаза пациента без патологии сетчатки и зрительного нерва (рис. 2, 3, 6). Установлено, что толщина сетчатки и объем нейроэпителия в макулярной зоне снижены на обоих глазах, наиболее выраженное снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон отмечается в верхнем и нижнем квадрантах. По данным ОКТ-исследования сделано заключение: «частичная атрофия дисков зрительных нервов обоих глаз».

На основании характерных данных анамнеза, генеалогических сведений, объективной клинической картины и данных медико-генетического исследования был поставлен диагноз: «наследственная оптическая невропатия Лебера, атрофическая стадия».

Назначено лечение: идебенон — 30 мг 3 раза в день после еды и левокарнитин — 250 мг 3 раза в день курсом 6 нед.

При повторной консультации через 6 мес динамики объективных показателей не выявлено.

Наследственная оптическая невропатия Лебера явилась одной из причин прогрессирующего снижения зрения в молодом возрасте. Представленный



**Рис. 6.** Горизонтальный ОКТ-срез сетчатки в норме. Фовеолярный контур не изменен. Все слои дифференцируются, толщина в пределах нормы. Слой пигментного эпителия — однородный

случай ярко иллюстрирует сложность своевременной диагностики заболевания: с момента появления центральной скотомы до установления клинического диагноза прошло 9 мес, больной обследовался и лечился с другими диагнозами в шести лечебно-профилактических учреждениях.

Чтобы предположить наличие у пациента редкой болезни, нужно ясно представлять ее клиническую картину и возможности современных методов диагностики. Описанное клиническое наблюдение может помочь практикующему врачу сформировать представление о такой редкой болезни, как наследственная оптическая невропатия Лебера.

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

**Литература/References**

1. Mascialino B., Leinonen M., Meier T. Meta-analysis of the prevalence of Leber hereditary optic neuropathy mtDNA mutations in Europe. *Eur J Ophthalmol* 2012 May–Jun; 22(3): 461–465, <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5000055>.
2. Puomila A. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *European Journal of Human Genetics* 2007; 15: 1079–1089.
3. Paula W.B.M., et al. Energy, ageing, fidelity and sex: oocyte mitochondrial DNA as a protected genetic template. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013 Jul 19; 368(1622): 20120263, <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2012.0263>.
4. Maresca A., Morgia C.la., Caporali L., et al. The optic nerve: a “mito-window” on mitochondrial neurodegeneration. *Mol Cell Neurosci* 2013 Jul; 55(100): 62–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2012.08.004>.
5. Carl Zeiss Meditec, Inc. Data on file. Carl Zeiss Meditec Web site. Available at: [http://www.meditec.zeiss.com/88256DE3007B916B/0/CB067066270D5460C1257577003BBFC7/\\$file/5\\_en\\_cirrus-hd-oct\\_read-cirrus-reports.pdf](http://www.meditec.zeiss.com/88256DE3007B916B/0/CB067066270D5460C1257577003BBFC7/$file/5_en_cirrus-hd-oct_read-cirrus-reports.pdf). Accessed February 27, 2010.
6. Christopher Kai-Shun Leung. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: interpreting the RNFL maps in healthy myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012 Oct 17; 53(11): 7194–7200, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-9726>.