

Оптическая невропатия Лебера. Клинический случай

О.И. Карушин, И.З. Гафаров

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа,
Республика Башкортостан

Оптическая невропатия Лебера (ОНЛ) — это митохондриальное заболевание, при котором в молодом возрасте происходит двустороннее медленное снижение остроты зрения, не сопровождающееся болью в глазных яблоках. В настоящее время не существует способов эффективной профилактики и лечения ОНЛ. В статье представлен клинический случай улучшения зрительных функций при ОНЛ после реваскуляризирующей операции (реваскуляризация зрительного нерва в сочетании с лечебным ретросклеропломбированием) с использованием биоматериала «Аллоплант».

Ключевые слова: атрофия зрительного нерва, оптическая невропатия Лебера, аллотрансплантат.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 2: 84–89

В последние годы в связи с развитием молекулярно-генетической диагностики митохондриальных заболеваний увеличилось число случаев оптической невропатии Лебера (ОНЛ). Согласно эпидемиологическим данным, в Североевропейском регионе приблизительно каждый 9000-й человек несет одну из трех основных мутаций ОНЛ. Распространенность мутаций в Европе составляет от 1:30000 до 1:50000 [1, 2].

При данном заболевании в молодом возрасте происходит двустороннее медленное снижение остроты зрения, не сопровождающееся болью в глазных яблоках. Средний возраст начала заболевания составляет 20–40 лет, 95 % пациентов с ОНЛ теряют зрение к 50 годам, однако описаны отдельные случаи дебюта болезни после 70 лет [3]. В зависимости от вида мутации заболевание развивается у 50 % носителей мужского пола и 10 % носителей женского пола [4].

Наследственная ОНЛ в 95 % случаев обусловлена одной из следующих мутаций митохондриальной ДНК: 3460G>A в гене ND1, 11778G>A в гене ND4, 14484T>C в гене 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 ND4 (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 телеангиоэктазии, 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 недель. 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 телеангиоэктазий. Может определяться симптом Аргайла Робертсона: отсутствие реакции зрачков на свет при ее сохранности на конвергенцию и аккомодацию.

Хроническая (атрофическая) стадия характеризуется билатеральной атрофией зрительных нервов. Сопутствующие неврологические нарушения (постуральный тремор, невропатии, миопатии, дистонии, атаксии) развиваются во многих случаях, однако редко становятся клинически значимыми.

В настоящее время не существует способов эффективной профилактики и лечения ОНЛ. Как и при других заболеваниях, сопровождающихся нарушениями функции митохондрий, можно назначать коэнзим Q10 и АТФ, хотя терапевтический эффект их применения сомнителен.

В данной работе мы представляем клинический случай эффективного лечения ОНЛ.

Клинический случай. Пациент К., 37 лет, обратился в офтальмохирургическое отделение Всероссийского центра глазной и пластической хирургии в июле 2014 г. с жалобами на ухудшение зрения, центральную скотому обоих глаз. В августе 2013 г. зрение обоих глаз начало постепенно ухудшаться. Обратился в клинику Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где был поставлен диагноз: «OU — частичная атрофия зрительных нервов». Было проведено консервативное нейропротекторное, ангиопротекторное лечение без положительной динамики.

Больному было рекомендовано молекулярно-генетическое исследование с целью исключения наследственной ОНЛ. По данным генетического обследования обнаружена мутация m.11778G>A в гомоплазмическом состоянии.

Было проведено обследование, включавшее визометрию, компьютерную периметрию, электро-

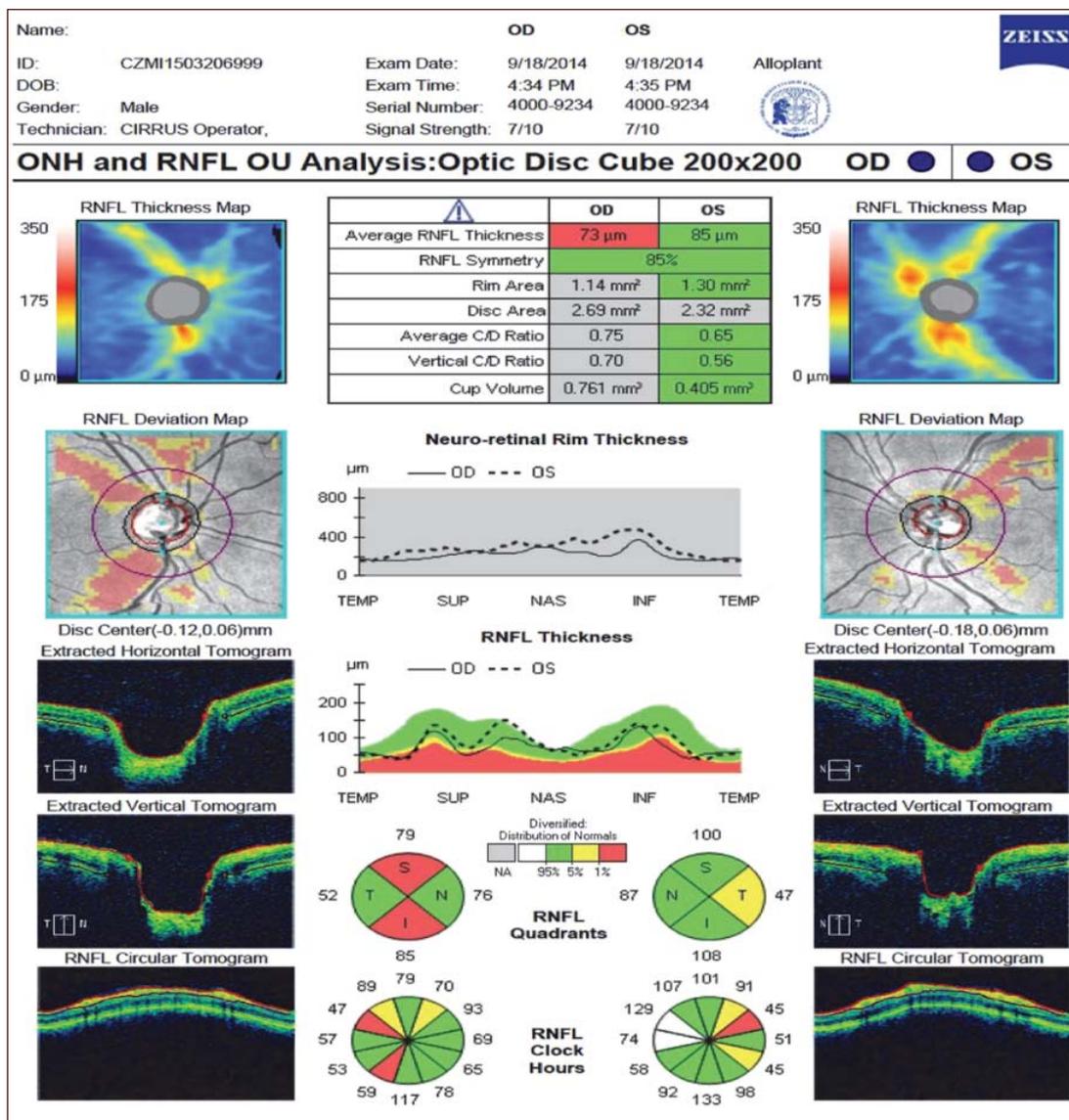


Рис. 1. Спектральная оптическая когерентная томография пациента с оптической невропатией Лебера.

физиологическое исследование (ЭФИ), определены зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), выполнена спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ). Острота зрения — 0,04/0,03, по данным кинетической периметрии определялись двусторонние центральные скотомы. ЭФИ в пределах нормы. Глазное дно: диски зрительных нервов бледные, контурированные.

По данным СОКТ установлено: OD — толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярной области значительно снижена в верхнетемпоральном и нижнем секторах, в верхнем секторе снижена незначительно, в других секторах — в пределах нормы. OS — толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярной области значительно снижена в верхнетемпоральном секторе, в нижнетемпоральном секторе снижена незначительно, в других секторах — в пределах нормы (рис. 1).

По данным компьютерной периметрии (рис. 2) на OD на периферии отмечается сохранение

остаточной световой чувствительности в назальном полуполе и значительное нарушение в темпоральном полуполе зрения. На OS на периферии отмечается значительно депрессированная световая чувствительность.

В центральном поле зрения OU отмечается обширный абсолютный дефект световой чувствительности (радиус до 20–30° от точки фиксации), более широкий на OD (рис. 3).

По данным ЗВП на вспышку (световосприятие) отмечается OD/OS неустойчивое световосприятие (15–25 %). Скорость проведения информации замедлена.

Отмечено неустойчивое предметное зрительное восприятие (20–30 % от нормы) шахматного паттерна (предметное зрительное восприятие) на OD. Скорость проведения информации замедлена. OS показывает неустойчивое предметное зрительное восприятие (15–20 % от нормы). Скорость проведения информации замедлена.

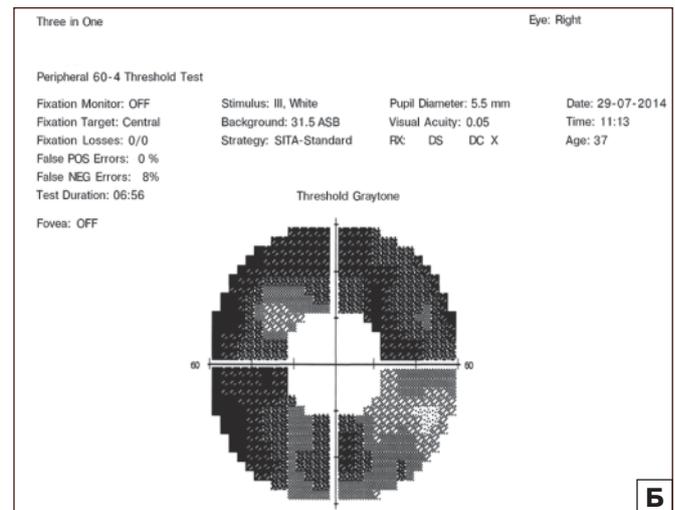
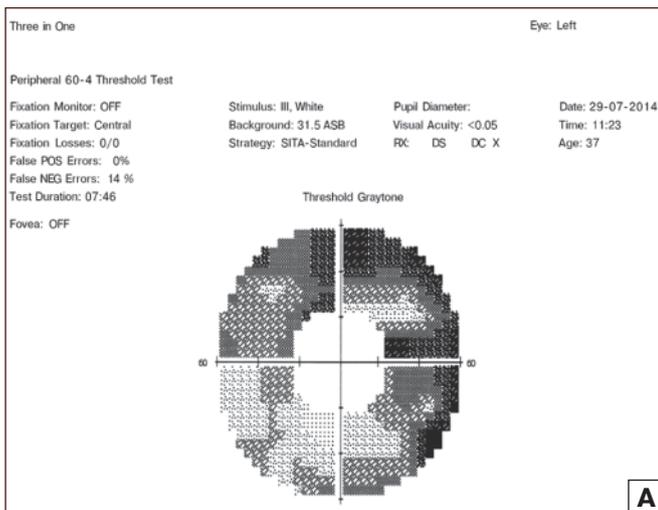


Рис. 2. Компьютерная периметрия пациента с оптической невропатией Лебера до операции, периферия 60°. А – OS; Б – OD.

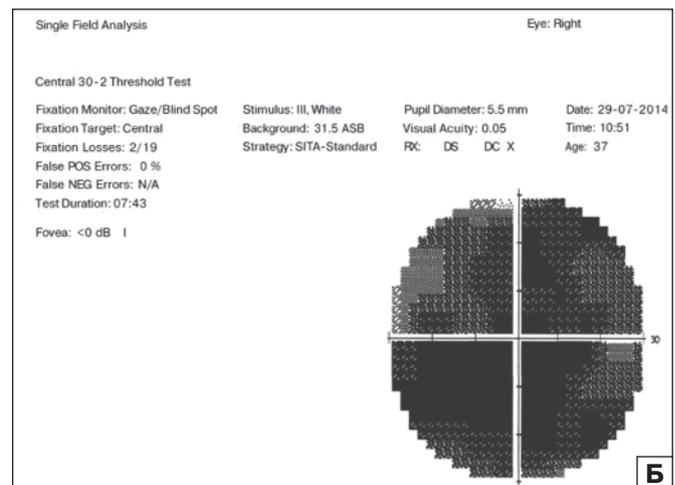
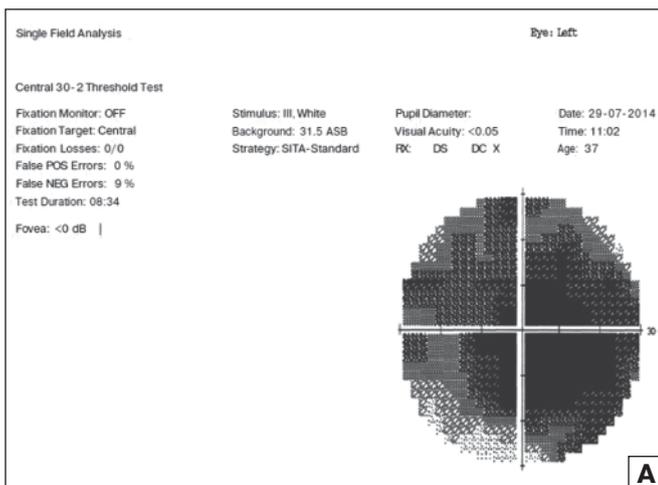


Рис. 3. Компьютерная периметрия пациента с оптической невропатией Лебера до операции, центральная область 30°. А – OS; Б – OD.

19.09.2014 пациенту была проведена рева-скуляризирующая операция OS: реваскуляриза-ция зрительного нерва [5] в сочетании с лечеб-ным ретросклеропломбированием [6] в качестве попытки биостимуляции зрительного нерва. На 7-е сутки пациент был выписан без существен-ной динамики.

Через 6 мес. пациент К. поступил в офталь-мохирургическое отделение Всероссийского цен-тра глазной и пластической хирургии с остротой зрения 0,05/0,6.

По данным компьютерной периметрии, на периферии отмечается умеренная депрессия све-товой чувствительности, более выраженная в верх-нем полуполе на OD и в назальном полуполе OS (рис. 4). В центральном поле зрения OU отмеча-ется абсолютный дефект световой чувствительно-сти (радиус до 10–30° от точки фиксации), более

широкий на OD (рис. 5). Относительно предыдущих результатов (от 07.2014) отмечается значительное по-вышение световой чувствительности исследованного поля зрения OU.

По данным ЗВП на вспышку выявлено не-устойчивое световосприятие (15–20 %) на OD, скорость проведения информации замедлена; на OS устойчивое световосприятие (35–45 % от нормы). Скорость проведения информации за-медлена.

Отмечено неустойчивое предметное зрительное восприятие (5–10 % от нормы) шахматного паттерна на OD, скорость проведения информации замедлена. OS — неустойчивое предметное зрительное воспри-ятие (20 % от нормы), скорость проведения инфор-мации на границе нормы. При уменьшении размеров клеток отмечается замедление скорости проведения информации.

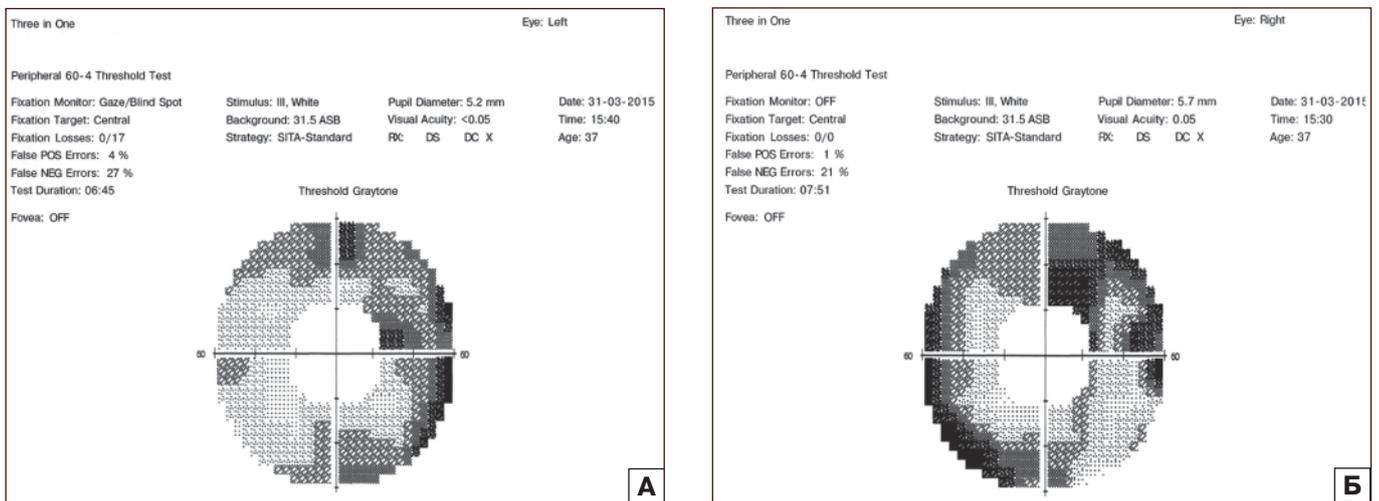


Рис. 4. Компьютерная периметрия пациента с оптической невротией Лебера через 6 мес. после операции, периферия 60°. А – OS; Б – OD.

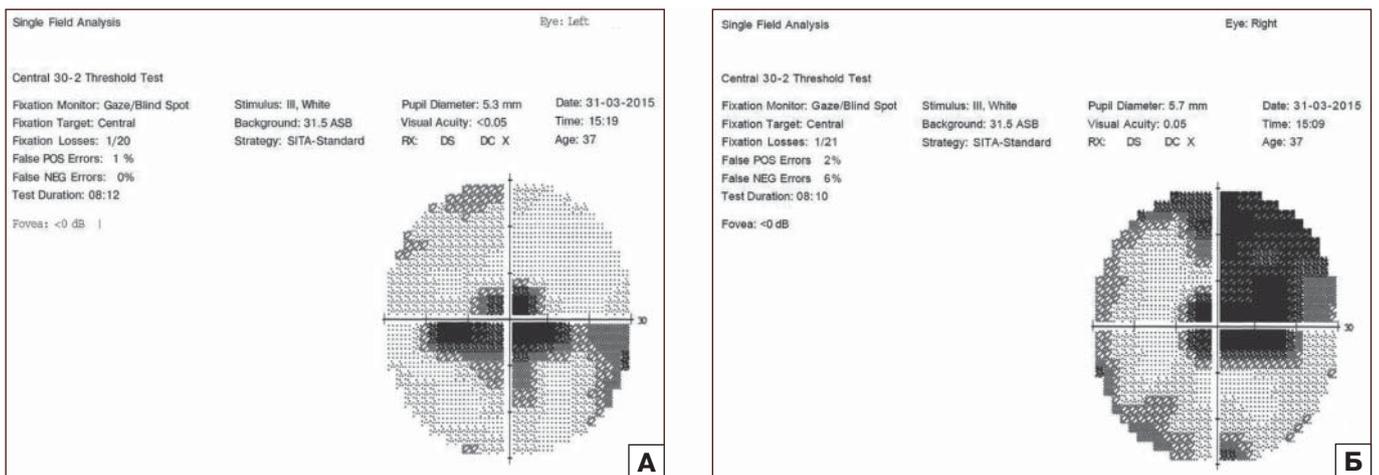


Рис. 5. Компьютерная периметрия пациента с оптической невротией Лебера через 6 мес. после операции, центральная область 30°. А – OS; Б – OD.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика ОНЛ представляет значительную проблему. В большинстве случаев окулист или невролог по месту жительства предлагает пациенту обследоваться для исключения разного рода воспалительных, наследственно-дегенеративных заболеваний и опухолевых процессов, а не митохондриальной атрофии зрительных нервов Лебера.

В то же время сейчас не существует эффективных способов профилактики и лечения этого заболевания. Традиционно используемые стероиды, антагонисты цианидов, гидроксикобаламин не дают эффекта. Сомнительными кажутся и предлагавшиеся ранее хирургические методики. Придавая значение роли цианидов в патогенезе ОНЛ [7], применяли цистин внутрь по 4–8 г в день в сочетании с введением гидроксикобаламина внутримышечно по 1000 МКТ 3 раза в неделю. У 35 % больных за период наблюдения, равный одному году, острота зрения на фоне лечения повысилась до 0,3. Однако данное сообщение появилось в печати за несколько лет до того, как была установлена роль мутаций митохондриальной ДНК в патогенезе ОНЛ. Между тем опубликованные недавно результаты изучения особенностей естественного течения ОНЛ, обусловленной мутациями определенных типов, позволяют усомниться в эффективности предложенной схемы лечения. Например, в более поздних исследованиях была продемонстрирована возможность самопроизвольного восстановления зрения через 16 мес. после начала заболевания у 37 % пациентов с ОНЛ, обусловленной мутацией 14484. Эти данные практически совпадают с эффектом лечения в исследовании, проведенном I. Syme и соавт. [8].

Как и при других заболеваниях, сопровождающихся митохондриальными нарушениями, обоснованным представляется назначение коэнзима Q10 и АТФ, хотя выраженного терапевтического эффекта эти препараты не дали [9].

Таким образом, ОНЛ является серьезной проблемой в современной медицине. Это обусловлено тем, что, во-первых, для подтверждения диагноза необходимо проведение молекулярно-генетического

исследования с целью обнаружения патогенных мутаций, а во-вторых, подходы к лечению митохондриальной патологии в настоящее время находятся в стадии разработки [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами наблюдался редкий случай улучшения зрительных функций у пациента с ОНЛ (мутация m.11778G>A) после ревазуляризирующей операции (ревазуляризация зрительного нерва в сочетании с лечебным ретросклеропломбированием) с использованием биоматериалов «Аллоплант». Несомненно, положительный эффект данного вмешательства требует более глубокого научного изучения, но полученный результат позволяет говорить о возможности реабилитации части больных с ОНЛ.

Литература

1. Man P.Y., Griffiths P.G., Brown D.T., et al. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the north east of England. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72(2): 333–9.
2. Puomila A., Hämmäläinen P., Kivioja S., et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15(10): 1079–89.
3. Брылев Л.В., Байдина Е.В., Гнездицкий В.В., Захарова М.Н., Завалишин И.А. Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера. *Нервные болезни.* 2010; 2: 27–31.
4. Копишинская С.В., Светозарский С.Н., Густов А.В. Наследственная оптическая невропатия Лебера. *Современные технологии в медицине.* 2014; 6(2): 148–52.
5. Карушин О.И., Мулдашев Э.Р., Галимова В.У. Способ лечения атрофии зрительного нерва. Патент РФ № 217099; 2001.
6. Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г., Корнилаева М.П., Булатов Р.Т., Султанов Р.З. Способ хирургического лечения глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением. Патент РФ № 2267310; 2006.
7. Мосин И.М. Наследственные атрофии зрительного нерва и оптическая невропатия Лебера. В кн.: Аветисов С.Э., Кашенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. *Зрительные функции и их коррекция у детей.* Москва: Медицина; 2005: 753–73.
8. Syme I.G., Bronte-Stewart J., Foulds W.S., et al. Clinical and biochemical findings in Leber's hereditary optic atrophy. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 1983; 103(6): 556–9.
9. Volpe N.J., Lessell S. Leber's hereditary optic neuropathy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1993; 33(2): 153–68.
10. Hong Ma, Clifford D.L., Folmes, Jun Wu, et al. Metabolic rescue in pluripotent cells from patients with mtDNA disease. *Nature.* 2015; 524: 234–8.

Leber's Hereditary Optic Neuropathy. A Clinical Case

O.I. Karushin, I.Z. Gafarov

All-Russian Eye and Plastic Surgery Centre, Ufa, Bashkortostan, Russia
karushin_oi@mail.ru

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a mitochondrial disease, which leads, in young age, to a gradual bilateral reduction of visual acuity unaccompanied by pain in the eyeballs. At present, no methods of effective prevention and treatment of LHON are known. The paper presents a clinical case of LHON in which visual functions improved following a revascularizing operation (optic nerve revascularization combined with therapeutic retrofilling of sclera) which used Alloplant biomaterial.

Keywords: optic nerve atrophy, Leber's hereditary optic neuropathy, allograft.

doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-84-89

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 2: 84–9

References

1. Man P.Y., Griffiths P.G., Brown D.T., et al. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the north east of England. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72(2): 333–9.
2. Puomila A., Hämläinen P., Kivioja S., et al. Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15(10): 1079–89.
3. Brylev L.V., Bajdina E.V., Gnezditsky V.V., Zakharova M.N., Zavalishin I.A. Leber's hereditary optic atrophy. *Nervnye bolezni.* 2010; 2: 27–31 (in Russian).
4. Kopishinskaya S.V., Svetozarsky S.N., Gustov A.V. Leber hereditary optic neuropathy. *Modern Technologies in Medicine.* 2014; 6(2): 148–52 (in Russian).
5. Karushin O.I., Muldashev E.R., Galimova V.U. Method of the treatment of optic nerve atrophy. Patent № 217099; 2001 (in Russian).
6. Muldashev E.R., Kornilaeva G.G., Kornilaeva M.P., Bulatov R.T., Sultanov R.Z. Method of surgical treatment of glaucoma with compensated intraocular pressure. Patent № 2267310; 2006 (in Russian).
7. Mosin I.M. Hereditary optic nerve atrophy and Leber optic neuropathy. In: Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. *Visual functions and their correction in children.* Moscow: Meditsina; 2005: 753–73 (in Russian).
8. Syme I.G., Bronte-Stewart J., Foulds W.S., et al. Clinical and biochemical findings in Leber's hereditary optic atrophy. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK.* 1983; 103(6): 556–9.
9. Volpe N.J., Lessell S. Leber's hereditary optic neuropathy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1993; 33(2): 153–68.
10. Hong Ma, Clifford D.L., Folmes, Jun Wu, et al. Metabolic rescue in pluripotent cells from patients with mtDNA disease. *Nature.* 2015; 524: 234–8.

Адрес для корреспонденции: 450075 Республика Башкортостан, Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1,
ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России
karushin_oi@mail.ru