

УДК 617.731:575.1 (470.324)

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ. АТРОФИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ЛЕБЕРА

Свиридов Д.В., Ануфриева Е.И., Макеева А.В.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Воронеж, e-mail: sviridovroll29@mail.ru*

Наследственная нейропатия Лебера – это заболевание с преимущественным поражением митохондриального аппарата, которое является специфическим к клеткам сетчатки, снижая их способность вырабатывать достаточное количество энергии, необходимое для нормального функционирования нервной ткани. Чаше наследование происходит по материнской линии. Мутации митохондриальной ДНК, вызывающие данное заболевание, могут проявиться как с рождения, так и при действии определенных триггеров. В основе патогенеза данной патологии лежит нарушение синтеза белков цепи переноса митохондрий или их полное отсутствие, в результате наступает дефицит энергии в клетках зрительного нерва. Происходит атрофия и склероз нерва из-за активации фибробластов, продуцирующих соединительнотканые элементы. Наступает замещение функционирующей ткани соединительной и нарушается основная функция зрительного нерва, проведение импульса от сетчатки к отделам головного мозга. В представленной статье описывается клинический случай наследственной оптической нейропатии Лебера. Был проведен анализ медицинской документации пациентки (данные осмотра и опроса больного, лабораторных, инструментальных и генетических исследований), поступившей в отделение медико-генетической консультации Воронежской областной клинической больницы №1. За время наблюдения произведена офтальмоскопия, а также исключены другие возможные причины зрительных нарушений. Выдвинуто предположение о наличии у пациентки болезни Лебера, в связи с чем она была направлена на генетическое исследование, по результатам которого выявлена мутация в гене MT-ND4. Разбор клинического случая данной патологии показывает, необходимость в информированности специалистов в данной области и позволяет своевременно провести необходимое обследование, а также направить пациента на генетическое консультирование, для того что бы своевременно установить диагноз и начать лечение.

Ключевые слова: наследственная патология, атрофия зрительных нервов, митохондриальное заболевание, болезнь Лебера, оптическая невропатия

GENETICS DISEASES OF THE ORGANS OF VISION IN VORONEZH REGION. LEBER OPTIC NERVE ATROPHY

Sviridov D.V., Anufrieva E.I., Makeeva A.V.

*Voronezh N.N. Burdenko State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: sviridovroll29@mail.ru*

Leber's hereditary neuropathy is a disease with a predominant lesion of the mitochondrial apparatus, which is specific to retinal cells, reducing their ability to produce enough energy necessary for the normal functioning of nervous tissue. Inheritance occurs more often on the maternal side. Mitochondrial DNA mutations that cause this disease can occur both from birth and under the action of certain triggers. The pathogenesis of this pathology is based on a violation of the synthesis of proteins of the mitochondrial transfer chain or their complete absence, as a result, there is a shortage of energy in the cells of the optic nerve. Nerve atrophy and sclerosis occur due to the activation of fibroblasts producing connective tissue elements. There is a replacement of the functioning connective tissue and the main function of the optic nerve is disrupted, the conduction of an impulse from the retina to the parts of the brain. This article describes a clinical case of Leber's hereditary optical neuropathy. The analysis of the patient's medical documentation (data from the examination and interview of the patient, laboratory, instrumental and genetic studies), who was admitted to the department of Medical and Genetic consultation of the Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, was carried out. During the observation, an ophthalmoscopy was performed, and other possible causes of visual disturbances were excluded. It was suggested that the patient had Leber's disease, and therefore she was sent for a genetic study, the results of which revealed a mutation in the MT-ND4 gene. The analysis of the clinical case of this pathology shows the need for awareness of specialists in this field and allows timely conducting the necessary examination, as well as referring the patient to genetic counseling in order to establish a diagnosis and start treatment in a timely manner.

Keywords: hereditary pathology, optic nerve atrophy, mitochondrial disease, Leber's disease, optical neuropathy

Введение

Генетические патологии органов, относящихся к анализаторам, являются самыми редко встречающимися заболеваниями. В частности, самыми редкими являются болезни органов зрения. Данная статья включает клинический случай, который описы-

вает редко встречающуюся патологию органов зрения, носящую генетическую основу. К такому заболеванию относят атрофию зрительного нерва Лебера.

Атрофия зрительного нерва Лебера – заболевание с преимущественным поражением митохондриального аппарата, которое

является специфическим к клеткам сетчатки, снижая их способность вырабатывать достаточное количество энергии, необходимое для нормального функционирования нервной ткани. Чаще наследование происходит по материнской линии.

Причиной этого заболевания является мутация в митохондриальной ДНК, которая приводит к нарушению энергообеспечения нерва, из-за снижения активности ферментов митохондрий. Помимо изменений в ДНК, есть факторы, которые являются «пусковыми» в развитии заболевания: стресс, курение, употребление алкогольных напитков, черепно-мозговая травма, воздействие наркотических веществ, интерфероны, стероидные гормоны, противотуберкулезные антибиотики, любое острое соматическое заболевание и другие факторы, способствующие возникновению данной патологии [1].

В основе патогенеза лежит кодирование информации о синтезируемых белках и ферментах молекулой ДНК. В результате нарушения, произошедшего в ДНК, снижается синтез белков цепи переноса митохондрий. Из-за изменения структуры ДНК искажаются процессы транскрипции и трансляции, в результате чего синтезируются либо отличные по структуре белки и выполняющие другие функции, либо белки, необходимые для процессов образования энергии в клетках вообще не синтезируются. К таким белкам можно отнести редуктазы, убихиноны и другие белки первого комплекса митохондрий. Эти белки играют роль транспортеров молекул АТФ, а также эти соединения участвуют в метаболизме веществ с дальнейшей выработкой энергии. При снижении их выработки падает процесс синтеза АТФ в клетке. И как следствие клетки зрительных нервов испытывают гипоксическое состояние или состояние нехватки энергии. Следовательно, нарушается функция нерва в целом, зрение начинает падать и в конечном счете нерв перестает функционировать. Происходит его атрофия и склерозирование тех участков в головном мозге, ответственных за принятие импульса с рецепторов сетчатки [2].

Для своевременной диагностики и расширения возможности этиологической и патогенетической терапии редко встречающихся генетических аномалий органов зрения необходимо уделять особое внимание клинической картине заболеваний у каждого отдельно взятого пациента. Как правило, лечения наследственной оптической невропатии Лебера не существует, но можно замедлить прогрессирование заболевания, путем приема различных витаминов и коферментов.

В связи с этим, основной целью исследования является описание клинического случая заболевания атрофии зрительного нерва Лебера, которая из большинства заболеваний органов зрительного аппарата, является самой редкой.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе БУЗ ВО «Воронежской областной клинической больницы №1» в отделении медико-генетической консультации перинатального центра. Основой для составления статистики по частоте встречаемости данной патологии являлись медицинские карты, которые рассматривались за последние полгода 2023 года.

Согласно полученным данным частота встречаемости больных с атрофией зрительного нерва Лебера за последние 6 месяцев на базе БУЗ ВО ВОКБ №1 составила 9,09%, т.е. 1 случай из 11 обратившихся больных с подозрением на аномалию Лебера (таблица). Наряду с этим количество больных, обратившихся в стационар больницы по поводу приобретенных патологий, таких как миопия, помутнение хрусталика, повышенное внутриглазное давление и других заболеваний, составило около 223 человек, что в 20,27 раз больше, чем количество людей, с генетическими отклонениями зрительного аппарата. Что подтверждает редкость этой патологии в клинической практике и практике врачей-генетиков.

Исследование методом мультиплексной лигазной полимеразной цепной реакции (MLPA), один из часто используемых методов для подтверждения большинства генетических патологий.

Частота встречаемости атрофии зрительного нерва Лебера в практике БУЗ ВО «Воронежской областной клинической больницы №1»

Приобретенные патологии органов зрения, количество больных	Общее количество больных, с предполагаемыми генетическими аномалиями зрения	Количество больных атрофией зрительного нерва Лебера за последние 6 месяцев 2023 года
223	11	1

MLPA – это метод молекулярной генетики, служащий для определения относительного количества копий участков ДНК. Используется для подтверждения мутации в гене MT-ND4, которая и характеризует атрофию зрительных нервов Лебера [3]. Метод MLPA проводится следующим образом, сначала забирают кровь в пробирку с антикоагулянтом. На первом этапе самого анализа проводится разрушение ДНК и ее «слияние» со специфическими зондами. Зонды располагаются близко друг к другу. И к одному из их концов присоединена комбинация нуклеотидов или последовательность для прикрепления универсального праймера. На следующем этапе проведения анализа происходило расщепление проб с помощью фермента – лигазы. Далее производилась мультиплексная полимеразная цепная реакция-амплификация с использованием универсальных праймеров, при этом многократно увеличивается количество только лигированных фрагментов. В результате реакции амплификации получают продукты, которые имеют разные размеры, они будут сепарироваться или отделяться с помощью капиллярного электрофореза. На компьютере будет отображаться пик и его высота, которые на электрофореграмме отражают состояние данного генетического локуса. То есть произошла ли делеция, дупликация или перед нами норма [4].

Обычно, для определения наследственной оптической невропатии Лебера, в комбинации с методом MLPA идет секвенирование по Сенгеру [5]. Для начала, у исследуемого забирают кровь в пробирку объемом около 4-5 миллилитров, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту, выступающую в роли антикоагулянта. ДНК разделяют на 4 отдельные реакции секвенирования, содержащие все четыре дезоксирибонуклеотида (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) и ДНК-полимеразу, дстраивающую комплементарные цепи. В результате дстраивания цепи можно получить на мониторе компьютера точную картину, в которой видны обрывы цепи из-за наличия мутации в ее ДНК [6].

Клинический случай

В июне 2023 года на прием в БУЗ ВО ВОКБ №1 в офтальмологическое отделение поступила женщина 30 лет с жалобами на резкое падение зрения. Из анамнеза: считает себя больной с августа 2022 года, когда на фоне полного здоровья стало постепенно снижаться зрение. В августе 2022 года стала появляться пленка перед глазами с обеих сторон. Врач-офтальмолог в августе 2022 года определил остроту зрения: справа 0,6-0,7, а слева – 0,02. Был постав-

лен предварительный диагноз прогрессирующая миопия. С этого момента зрение постепенно ухудшалось. В июне 2023 года офтальмолог направил женщину на обследование, для уточнения неврологического статуса пациентки. При обследовании у врача невролога было установлено: высшие мозговые центры у пациентки не нарушены, за молоточком при исследовании больная не следит (так как не видит его), объем движения глазных яблок не ограничен (смотрит по просьбе врача вверх, вниз, вправо и влево), птоза и нистагма не наблюдалось, мимика симметрична, парезов нет, сухожильные и периостальные рефлексы с конечностей равномерные живые, язык по средней линии, чувствительность (левая и мышечно-суставное чувство) не нарушена. В пробе Ромберга устойчива, указательные пробы выполняет удовлетворительно. Пока происходили дообследования, врач-офтальмолог при повторном осмотре глазного дна через несколько дней наблюдал следующую картину: отек и бледность зрительного диска и точечные кровоизлияния в сетчатку глаза. Наследственный анамнез отягощен: мать больной в возрасте 28-29 лет потеряла зрение на оба глаза, в 32 года умерла во сне (причина неизвестна). У сына пациентки глухота с 3 лет – ему был установлен кохлеовестибулярный имплант.

В качестве инструментальных методов исследования больной было назначено МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Была обнаружена картина единичного супратенториального очага глиоза (разрастания соединительной ткани в правой лобной доле, сосудистого генеза), интракраниальная асимметрия сегментов позвоночных артерий и сужение правой позвоночной артерии. Исходя из картины МРТ и неврологического статуса пациентки врач-офтальмолог назначил генетический тест ДНК методом MLPA, для подтверждения патологии атрофии зрительного нерва Лебера, с дальнейшим направлением пациентки в отделение медико-генетической консультации.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам метода MLPA была выявлена мутация m.11778G> A в гене MT-ND4 в гомоплазмическом состоянии. Этот ген ответствен за синтез специализированных белков первого комплекса дыхательной цепи митохондрий, к ним относятся различные виды редуктаз, убихиноны и другие белки данного комплекса. Это обуславливает нарушение процессов транспорта молекул АТФ в клетках, в результа-

те чего падает энергетический потенциал клеток зрительных нервных волокон и наступает их атрофия. В подтверждение лабораторных и инструментальных методов, указавших на генетически обусловленную атрофию зрительного нерва Лебера, был проведен так же анализ родословной. После составления схемы родословной, которая представлена на рисунке, был проведен ее тщательный анализ врачами-генетиками.

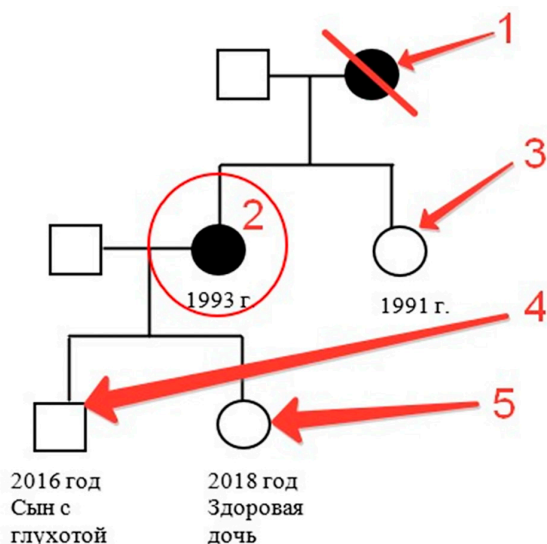


Схема родословной пациентки:
 1 – мать пациентки, 2 – пациентка,
 3 – сестра пациентки, 4 – сын пациентки,
 5 – дочь пациентки

В родословной пациентки с ее слов, мама теряла зрение точно также как и она, следовательно она являлась носителем мутантного гена, локализованного в митохондриальной ДНК. У пациентки имеется родная сестра, рожденная в 1991 году, у которой никаких отклонений в здоровье не наблюдалось. У больной были рождены двое детей: мальчик – родившийся в 2016 году и обладающий глухотой, и девочка, родившаяся в 2018 году, на данный момент не имеющая в здоровье никаких отклонений. Но высок риск передачи генов, ответственных за данную патологию как девочке, так и мальчику, так как передача происходит по материнской линии. Риск в потомстве высокий и стремится к 100%. Были даны следующие рекомендации: провести анализ ДНК сыну и дочери, осмотр в отделении медико-генетической консультации в динамике. Так же было назначено лечение: коэнзим Q10 (кудевита 30 mg внутрь 2 раза в день по 1 таблетке), L-карнитина постоянно в стандартных дозировках (элькар по 2,5 ml внутрь 3 раза в день).

Заключение

Таким образом, мутация, которую удалось обнаружить у женщины является, пожалуй, самой агрессивной и наиболее тяжелой формой данной патологии $m.11778G>A$ – самая тяжелая форма атрофии зрительного нерва Лебера, а например $m.3460G>A$ – более легкая форма. Так же существуют больные с еще одним видом мутации митохондриальной ДНК $m.14484T>C$ – она дает наиболее благоприятный прогноз лечения.

Исследуя заболеваемость органов зрения, которые носят генетическую основу на базе БУЗ ВО «Воронежской областной клинической больницы №1», удалось выяснить, что наиболее редко встречающейся генетической патологией органов зрения является нейропатия Лебера, в данной клинике встречаемость составляет 9,09 % из обратившихся 11 человек по подозрению на эту патологию, то есть только у одного из них это заболевание подтвердилось. Так же эта патология имеет различный вид проявления. Эта болезнь может проявляться с рождения, а может и не проявиться, и быть в форме носительства. Но при действии определенных факторов, таких как стресс, курение, алкоголь, возможно проявление атрофии зрительного нерва Лебера с быстрым прогрессирующим течением.

Данный клинический случай показывает, что осведомленность о данной болезни повышает информированность врача-клинициста в данной области, позволяет провести полное обследование, направить пациента на генетические исследования, своевременно установить диагноз, а так же назначить необходимое лечение, которое будет направлено на замедление прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Котов С.В., Сидорова О.П., Бородаева Е.В., Василенко И.А., Бородин А.В. Клинические наблюдения синдрома Лебера с неврологической симптоматикой и без неё // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2022. Т. 16, № 1. С. 59-63.
2. Кучер А.Н., Хитринская И.Ю., Назаренко Л.П., Назаренко М.С., Степанов В.А. Пузырев В.П., Лебедев И.Н. Генетика человека и патология. Томск: Литературное бюро, 2017. 226 с.
3. Кондрашевой Е.А., Островского А.Ю. Лабораторная диагностика. М., 2018. 720 с.
4. Суспицын Е.Н., Соколенко А.П. Применение молекулярных технологий нового поколения в медицинской генетике // Научно-образовательный курс для студентов медицинских ВУЗов и врачей. СПб., 2013. 22 с.
5. Чантурия Т.З. Роль факторов межклеточного взаимодействия в патогенезе различных форм генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015. 23 с.
6. Абдукаева Н.С., Косенкова Н.С., Васильева Н.В., Куряжова А.В., Фролова О.В., Фролов К.Б., Макаров Д.В. Генетика человека. Классические и современные методы изучения генетики человека: учебное пособие. СПб., 2022. 60 с.