

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-2-47-49>
УДК 617.731-002

Клинические особенности восстановления зрения у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера

Н.Л. Шеремет¹, Н.А. Андреева¹, Н.В. Жоржоладзе¹, М.С. Шмелькова¹, Ю.С. Иткис², Т.Д. Крылова², П.Г. Цыганкова²

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова», Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Выявить клинические и морфофункциональные особенности наследственной оптической нейропатии Лебера (НОНЛ) у пациентов с восстановленной остротой зрения (ОЗ).

Материал и методы. Обследовано 70 пациентов с НОНЛ с мутациями м.11778G>A, м.14484T>C, м.3460G>A, м.4171C>A, м.3635G>A, м.13513G>A, м.14597A>G, м.13379A>G, м.3472T>C. Пациентам проводили проверку максимальной ОЗ, определение цветового зрения, статическую компьютерную периметрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва.

Результаты. У 20 (29%) из 70 наблюдаемых пациентов было отмечено частичное восстановление ОЗ, сопровождающееся снижени-

ем плотности и размеров центральной скотомы, улучшением цветового зрения в период с 12 по 78 месяц от начала заболевания. Частичное восстановление ОЗ происходило на фоне выраженных структурных изменений по данным ОКТ, однако снижение средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки было менее выражено у пациентов с частично восстановленной ОЗ.

Заключение. В 29% случаев у пациентов с НОНЛ отмечено частичное восстановление зрения по данным остроты зрения, показателей компьютерной периметрии и цветового зрения. Частичное восстановление ОЗ происходит на фоне выраженных структурных изменений.

Ключевые слова: наследственная оптическая нейропатия Лебера, митохондриальная патология, частичная атрофия зрительного нерва, мутации мтДНК. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;2:47-49.

ABSTRACT

Clinical features of vision improvement in patients with Leber hereditary optic neuropathy

N.L. Sheremet¹, N.A. Andreeva¹, N.V. Zhorzholadze¹, M.S. Shmelkova¹, Y.S. Itkis², T.D. Krilova², P.G. Tsygankova²

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow

²FSBI «Research Centre for Medical Genetics», Moscow

Purpose. To identify the clinical and morphofunctional features of LHON in patients with improved visual acuity.

Material and methods. 70 patients harboring different LHON associated mutations were examined m.11778G>A, m.14484T>C, m.3460G>A, m.4171C>A, m.3635G>A, m.13513G>A, m.14597A>G, m.13379A>G, m.3472T>C. Patients were tested for BCVA, color perception, static perimetry, OCT.

Results. 20 (29%) out of 70 observed patients had a partial VA recovery, accompanied by the central scotoma size and density decrease and color perception improvement during the period of 12 to 78 months

starting from the disease onset. VA partial recovery occurs in the context of severe structural changes according to OCT, but the decrease of average peripapillary RNFL thickness of the was less significant in patients with partial VA recovery.

Conclusion. 29 out of 70 LOHN patients have experienced partial eyesight recovery according to VA testing as well as computer perimetry indices and color perception tests. VA partial recovery occurs in the context of severe structural changes.

Key words: Leber's hereditary optical neuropathy, mitochondrial pathology, partial optic nerve atrophy, mtDNA mutations. ■

Point of View. East – West. 2020;2:47-49.

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ) – редкая наследственная митохондриальная патология, связанная с мутациями мтДНК, которая характеризуется выраженным бинокуляр-

ным снижением зрения и неблагоприятным прогнозом зрительных функций. Однако в редких случаях через несколько месяцев или лет может происходить спонтанное восстановление зрения [1, 2].

ЦЕЛЬ

Выявить клинические и морфофункциональные особенности НОНЛ у пациентов с восстановленной остротой зрения.

Таблица 1

Динамика восстановления остроты зрения в зависимости от мутации мтДНК

| Мутация мтДНК | Число глаз с конечной ОЗ в указанном диапазоне, (начальная-конечная ОЗ) | | | % пациентов с улучшением зрения (относительно пациентов с данной мутацией) |
|---------------|---|---------------|---------------|--|
| | 0,1-0,3 | 0,4-0,7 | 0,8-1,0 | |
| m.11778G>A | 4 (0,006-0,2) | 1 (0,1-0,66) | 3 (0,02-0,8) | 10,5 |
| m.3460G>A | 2 (0,04-0,3) | 3 (0,05-0,66) | 2 (0,03-0,8) | 30,7 |
| m.14484T>C | 0 | 2 (0,06-0,66) | 8 (0,02-1,0) | 57,1 |
| m.3635G>A | 1 (0,003-0,2) | 1 (0,005-0,5) | 1 (0,01-0,8) | 40 |
| m.13513G>A | 0 | 0 | 2 (0,008-1,0) | 50 |
| m.4171C>A | 1 (0,02-0,13) | 1 (0,1-0,66) | 0 | 50 |
| m.14597A>G | 0 | 1 (0,03-0,66) | 1 (0,02-0,8) | 100 |
| m.13379A>G | 0 | 0 | 2 (0,035-0,8) | 100 |
| m.3472T>C | 2 (0,035-0,2) | 0 | 0 | 100 |

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 70 пациентов с НОНЛ с длительностью наблюдения не менее 24 месяцев: 38 пациентов с мутацией m.11778G>A, 7 пациентов – m.14484T>C, 13 пациентов – m.3460G>A, 2 пациента – m.4171C>A, 5 пациентов – m.3635G>A, 2 пациента – m.13513G>A, 1 пациент – m.14597A>G, 1 пациент – m.13379A>G и 1 пациент – m.3472T>C [3]. Всем пациентам определяли максимальную остроту зрения (ОЗ), цветовое зрение по таблицам И.Б. Рабкина, проводили компьютерную периметрию (с применением статической неврологической программы N1 и программы низкого зрения LVC на периметре «Octopus 900», Interzeag AG, Switzerland), ОКТ сетчатки и зрительного нерва (RTVue-100, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина НОНЛ у всех пациентов характеризовалась снижением зрения на обоих глазах до 0,1 и ниже. У 20 (29%) из 70 наблюдаемых пациентов было отмечено частичное восстановление остроты зрения: у 4 пациентов – с мутацией m.11778G>A в гомоплазмическом состоянии, у 4 пациентов – с мутацией m.3460G>A: у 2 в гомоплазмическом состоянии и у 2 – в гетероплазмиче-

ском состоянии, у 4 пациентов с мутацией m.14484T>C: у 2 – в гомоплазмическом и у 2 (мать и сын) – в гетероплазмическом состоянии. Кроме того, еще у 2 пациентов с мутацией m.3635G>A и по 1 пациенту с мутациями m.13513G>A, m.4171C>A, m.14597A>G, m.13379A>G, m.3472T>C. Степень восстановления остроты зрения варьировала от незначительного улучшения (0,1-0,3) до полного восстановления остроты зрения до 1,0 (табл. 1).

Начало восстановления зрения у пациентов было зафиксировано в диапазоне от 12 до 78 месяцев от начала заболевания, причем максимальная ОЗ на текущий период наблюдения сохраняется в течение 14-244 месяцев.

По данным литературы, спонтанное восстановление ОЗ замечено приблизительно у 5% пациентов с мутацией m.11778G>A, примерно у 22% пациентов – с мутацией m.3460G>A, у 37-65% пациентов – с мутацией m.14484T>C [4]. Среди наблюдаемых нами 58 пациентов с частыми мутациями m.11778G>A, m.3460G>A и m.14484T>C, улучшение зрения было отмечено соответственно в 10,5%, 30,7% и 57,1% случаев.

Повышение показателей ОЗ у всех пациентов, вне зависимости от выявленной мутации, сопровождалось снижением плотности и размеров центральной скотомы, положительной динамикой по индексам пе-

риметрии: среднего показателя световой чувствительности (MS – Mean sensitivity) и среднего дефекта световой чувствительности (MD – Mean defect) ($p < 0,02$). (табл. 2). Сравнение данных, полученных по неврологической программе N1, не проводили, учитывая небольшое число наблюдений: 1 пациент с мутацией m.14484T>C и 1 пациент с мутацией m.3460G>A.

Несмотря на повышение ОЗ у пациентов с НОНЛ, не удалось обнаружить корреляцию между показателями компьютерной периметрии и ОЗ. Вероятнее всего, поле зрения может изменяться в лучшую сторону за счет появления разряжения плотности центральной скотомы, которые позволяют пациенту различать части объекта в образовавшемся окне. При этом такое разряжение может не отразиться на показателях световой чувствительности [5, 6].

Сохранение депрессии световой чувствительности в центральной области поля зрения даже у пациентов с высокой ОЗ вдаль, по-видимому, определяют низкие показатели ее вблизи. Так, ОЗ вблизи была снижена, по сравнению с таковой вдаль, приблизительно в два раза.

При наличии у пациентов характерной для НОНЛ центральной скотомы и остроты зрения ниже 0,1, коррекция даже высокой степени аметропии обычно не приводит к существенным изменениям ОЗ. По-

Таблица 2

Динамика показателей компьютерной периметрии MD, MS, выполненной по программе LVC у пациентов с восстановленной ОЗ

| MS, дБ (M±SD) | | MD, дБ (M±SD) | |
|-------------------------|------------|-------------------------|------------|
| При первичном обращении | В динамике | При первичном обращении | В динамике |
| 18,9±8,9 | 25,8±5,7 | 14,2±8,8 | 7,8±5,8 |

этому пациенты с НОНЛ практически не пользуются очковой коррекцией. Однако при повторном осмотре, после длительного перерыва у 1 пациента с миопией слабой степени (Sph. Consv -2,0), было выявлено существенное улучшение ОЗ с коррекцией (с исходной ОЗ в 0,1 до 0,6 бинокулярно). Сам пациент не мог заметить эти изменения, поскольку не пользовался очковой коррекцией уже в течение 2 лет.

Для пациентов с НОНЛ характерна выраженная дисхроматопсия. При первом визите количество читаемых полихроматических таблиц для исследования цветоощущения Е.Б. Рабкина составило в среднем 5,5±4,8 с разбросом от 0,5 до 21 (медиана 4,0, нижний/верхний квартиль 2/8,5). При проверке цветового зрения у этих пациентов на момент повышения ОЗ отмечается увеличение количества читаемых таблиц, что составило в среднем 12,9±6,6 с разбросом от 2 до 25 (медиана 13,0, нижний/верхний квартиль 7,5/17,5), $p < 0,000003$.

Частичное восстановление ОЗ происходит на фоне выраженных структурных изменений [7]. У всех пациентов с НОНЛ, вне зависимости от показателей ОЗ, по данным ОКТ в макулярной зоне отмечено истончение комплекса ганглиозных клеток сетчатки, который объединяет слой нервных волокон сетчатки (СНВС), ГКС и внутренний плексиформный слой ($p > 0,05$). Однако снижение средней толщины перипапиллярного СНВС, а также отдельно его

по всем квадрантам менее выражено у пациентов с частично восстановленной ОЗ ($p < 0,05$).

Все наши пациенты получали энерготропную терапию, улучшающую внутриклеточные процессы энергообмена, и показанную при митохондриальной патологии. Однако механизмы восстановления зрения у части пациентов непонятны, не изучены они и другими авторами. Неизвестно, является ли восстановление зрения самопроизвольным, обусловленным особенностями генетического дефекта, или корректирующее влияние оказывает энерготропная терапия [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственная оптическая нейропатия Лебера – тяжелая инвалидизирующая патология зрительного анализатора, поражающая преимущественно людей молодого и среднего возраста. Это определяет во многих случаях непростое психологическое состояние пациентов вплоть до отказа от наблюдения у врача после нескольких лет безуспешного лечения. В большинстве случаев и врач оценивает данную патологию как бесперспективную. В то же время, улучшение зрения у 29% наблюдаемых нами пациентов должно усилить взаимный интерес пациента и врача к любой из вероятных возможностей повышения зрения, будь то энерготропная

терапия или тщательная коррекция аметропии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chicani CF, Chu ER, Miller G et al. Comparing EPI-743 treatment in siblings with Leber's hereditary optic neuropathy mt14484 mutation. *Can. J. Ophthalmol.* 2013; 48(5): 130-133.
2. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2011; 134(9):2677-2686.
3. Шерemet Н.Л., Невиницына Т.А., Жоржоладзе Н.В. и др. Доказательство патогенности ранее неклассифицированной мутации мтДНК m.3472T>C при оптической нейропатии Лебера. *Биохимия.* 2016; 81(7):982-990.
4. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. Inherited mitochondrial optic neuropathies. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 145-158.
5. Stone EM, Newman NJ, Miller NR. et al. Visual recovery in patients with Leber's hereditary optic neuropathy and the 11778 mutation. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 1992; 12(1): 10-14.
6. Spruijt L, Kolbach DN, de Coo RF et al. Influence of Mutation Type on Clinical Expression of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141(4): 676-678.
7. Аветисов С.Э., Шерemet Н.Л., Фомин А.В. и др. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера. *Вестник офтальмологии.* 2014; 130(1):4-11.
8. Будзинская М.В., Михайлова М.А., Плюхова А.А. и др. Роль липидного обмена и изменений антиоксидантной системы в развитии ретинальных венозных окклюзий. *Вестник офтальмологии.* 2014; 130(3):3-8.