

СЛУЧАЙ АТРОФИИ ЛЕБЕРА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ*В.И. Головкин, А.Н. Шандурина, М.В. Фоминцева, Е.М. Первова, С.Н. Жулёв, Ю.О. Гарышина*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В статье приводится собственное наблюдение редкой формы наследственной атрофии зрительных нервов Лебера и постоянного тремора рук, подтверждённой выявлением мажорной мутации. Обсуждается возможность лечения чрескожными электростимуляциями зрительных нервов в случаях эпигенетической провокации заболевания с позиции интоксикационной теории экспрессии генов.

Ключевые слова: атрофия Лебера, молекулярно-генетический анализ, интоксикационная теория экспрессии генов, электростимуляция зрительных нервов.

Введение. Заболевание было впервые описано немецким офтальмологом Теодором Лебером в 1871 году в четырёх семьях и характеризовалось последовательной или одновременной потерей зрения на оба глаза у молодых мужчин [1]. Через 100 с лишним лет с 1988 по 1992 г генетиками были выявлены т.н. три мажорных мутации с заменой нуклеотидов: гуанина на аденозин, аргинина на гистидин, тимидина на цитозин. У населения Северной Европы примерно у одного из 9000 человек имеется одна из этих трех мутаций. Но заболевает только 1 человек из 30000 или даже из 50000. Неврологическая симптоматика иногда напоминает спиноцереbellарную атаксию или рассеянный склероз [2]. Неправильный диагноз, естественно, ведёт к неправильному лечению, а за потерей времени следует безвозвратная слепота. Поэтому каждый случай этого заболевания требует публичного обсуждения.

Цель работы. На примере собственного клинического опыта выявить пути возможной коррекции зрительных расстройств, наблюдаемых при атрофии Лебера.

Материал и методы исследования. Анализ истории болезни больного В. и амбулаторного случая электростимуляции зрительных нервов у трёх родственников мужского пола при классической семейной атрофии Лебера.

Результаты исследования. Клинический случай. Больной В., 29 лет, поступил в клинику с жалобами на практическое отсутствие зрения на правый глаз и снижение зрения на левый. Состояние развилось в течение 3-х недель после нежелательного развода с женой, возбуждённого по её инициативе. В анамнезе: дрожание рук с подросткового возраста, которое не мешало заниматься стендовой стрельбой и завоевывать призовые места на соревнованиях, курение в

течение 10 лет по 10-15 сигарет в день, внутривенная амфетаминовая наркомания в течение последних 4-5 лет.

При осмотре обращает на себя внимание мелкий тремор рук в положении «сидя руки на коленях», усиливающийся в позе Ромберга, хоботковый симптом орального автоматизма, оживление глубоких сухожильных рефлексов с обеих сторон, положительные симптомы Россолимо, Бехтерева, Жуковского с обеих кистей; брюшные рефлексы живые равномерные, чувствительность не нарушена, мозжечковые пробы выполняет удовлетворительно, психоэмоционально адекватен.

Зрение: перед правым глазом – светоощущение от зажжённого фонарика, левый глаз видит крупные предметы и обеспечивает передвижение в пространстве, читать не может.

Контакт свободный, обеспокоен невозможностью восстановления зрения.

Окулист: движения глаз не ограничено, оптические среды прозрачны, острота зрения OD, OS – 0,02 НК и 0,4 соответственно, резкая экскавация дисков зрительных нервов. Диагноз: частичная атрофия обоих зрительных нервов.

Дополнительное обследование.

1. МРТ: в белом веществе лобных и теменных долей субкортикально и паравентрикулярно определяются множественные мелкие фокусы гиперинтенсивного сигнала по T2 и FLAIR, гипо- и изоинтенсивного на T1 ВИ размерами от 0,2 до 0,5 см без признаков перифокального отёка. Нельзя исключить наличие единичного очага в колоне мозолистого тела размером 0,2-0,3 см. (см. рис. 1).

2. При исследовании вызванных соматосенсорных потенциалов при стимуляции n. tibialis с 2-х сторон обнаружено снижение амплитуды

потенциалов первичной сенсорной коры с обеих сторон при нормальных межпиковых PF-P37 интервалах.

3. Анализ ликвора: общий без патологии, свободные лёгкие цепи (СЛЦ) иммуноглобулинов: каппа – 0,4 (0-0,5) и лямбда – 0,01 (0-0,001) мкг/мл. СЛЦ в крови в пределах референтных значений.

4. Иммунологические исследования крови по выявлению маркеров инфекционных заболеваний:

Обнаружены высокоavidные (96%) антитела (IgG) к *Toxoplasma gondii* 364,44 МЕ/мл; антитела (IgG) к капсидному и ядерному антигену EBV 75,2 у.е./мл. при отрицательном результате выявления антител к ранним белкам этого вируса; высокоavidные (95%) антитела (IgG) к CMV 4,69 PE/мл; титр антител к HSV I/II > 1:3200.

5. При исследовании тех же маркеров методом ПЦР результаты отрицательные.

6. При исследовании ПЦР с праймерами антигенов вирусов семейства герпеса в ликворе результаты отрицательные.

7. В биохимическом анализе крови – незначительное повышение АЛТ и АСТ – 78 и 52 соответственно при норме 0-42 ед/л.

8. ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд/мин, ускоренное АВ проведение.

9. В образце ДНК больного В. проведён поиск трёх мутаций: G11778A в гене ND4, G3460A в гене ND1, G15257 в гене цитохрома b (см. табл. 1).

Таблица 1

**Молекулярно-генетический анализ ДНК
больного В**

ДНК	m.11778 G>A	m.14484 T>C	m. 3460 G>A
LD220	mut	N	N

Примечание: выявлена мутация в гомоплазмическом состоянии.

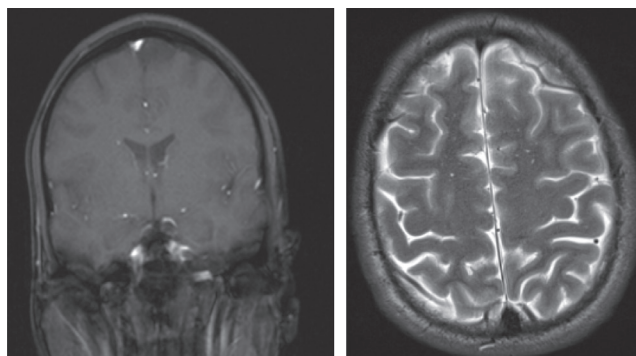


Рис. 1. МРТ головного мозга больного В. Мелкоточечные очаги поражения белого вещества (описание в тексте)

Проведено лечение чрескожными электро-стимуляциями (ЧЭС) по методу проф. А.Н. Шандуриной [3]: наложение металлических электродов (из нержавеющей биологически инертного материала) на веки глаз (активный электрод) и на затылочную область головы (инертный электрод). Слабые электрические токи (бифазные прямоугольные), сформированные в виде «пачек», подаваемые на электроды, генерировались специализированными электростимуляторами (ООО «Фосфен», Одесса). Приборы утверждены для применения, производства и продажи в 2011 году (Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10131) Приказом Росздравнадзора № 590-Пр11. Курс лечения состоял из 20 сеансов, проводимых через день, продолжительностью от 15 до 40 минут каждый. В начале каждого сеанса подбиралось нужное количество импульсов в «пачке» и серий, а также сила тока для каждого электрода. Затем включался режим электростимуляции, протекающий автоматически соответственно заданным параметрам.

Острота зрения после курса лечения повысилась в обоих глазах: OD до 0,03 (светоощущение, счёт пальцев у лица при ярком белом свете); OS до 0,6 (предметное зрение). Уменьшился депрессивный фон настроения, появилось желание повторить данное лечение, согласно нашей рекомендации, через 3 мес.

Параллельно нами наблюдалась семья с наследственной формой болезни Лебера: отец 42 лет с не уверенным светоощущением, его брат 38 лет с остротой зрения 0,02, и сын 14 лет с остротой зрения 0,08. Все трое проходили лечение методом ЧЭС. Улучшение зрения отмечалось только у сына (до 0,2) со значительным уменьшением центральной скотомы.

Обсуждение. В диагностике данного случая обращает на себя внимание поражение мозга, выходящее за пределы зрительных нервов: очаги астроглиоза на МРТ, наличие тремора, снижение амплитуды потенциалов первичной сенсорной коры при записи ССВП, признаки интратекального воспаления (повышение уровня СЛЦ лямбда в ликворе). Более того выявлен феномен интерференции развития заболевания с развитием организма: гиперкинез с подросткового возраста, не мешающий выполнять нормативы спортивной стрельбы. Генетическая рестрикция, по-видимому, могла бы и не реализоваться, если бы не была спровоцирована средовыми воздействиями: курение (цианид табака), амфетаминовая (экстази) наркомания со

стойкой тахикардией, психологический стресс (ангиоспазм). Наличие мутации, но не в гене цитохрома (митохондриальное окисление) позволяет предположить кодирование нематричной РНК: экспрессия в пределах транскрипции, но не трансляции в белки [4; 5; 6].

Что касается применения ЧЭС при атрофии зрительных нервов, то этот метод основывается на физиологических представлениях о том, что зрительный нерв можно называть нервом лишь условно, исходя из его формы в виде канатика. На самом деле это часть белого вещества головного мозга, соединяющая два участка зрительной системы: сетчатку ("часть коры, вынесенной на периферию", по определению И.М.Сеченова) и корковые поля Бродмана 17,18 и 19 затылочной доли. С начала 80-х годов XX века на базе кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии А.Н. Шандуриной и В.А. Хилько начал разрабатываться уникальный метод введения золотых электродов (толщиной в человеческий волос) под оболочку поврежденных зрительных нервов во время нейрохирургических операций, проводимых по поводу удаления опухолей гипофиза, спаек и кист при оптохиазмальном арахноидите или последствий черепно-мозговой травмы [7; 8]. Наружные части электродов выводились на поверхность головы и через них осуществлялись электрические стимуляции (ЭС) слабыми токами, идентичными биотокам зрительной системы. Результаты оказались ошеломляющими: зрительные функции, сниженные вплоть до «0», восстанавливались частично, а нередко и полностью в течение 15-20 дней в процессе проведения процедур. Этот эффект стойко сохранялся на протяжении нескольких лет наблюдения. Однако, метод прямых ЭС не лишен существенных недостатков: он имеет возрастные ограничения (не применяется у детей и пожилых людей), исключает повторные введения электродов, а главное, используется только при нейрохирургических операциях. Устранение этих недостатков было достигнуто путем создания метода чрезкожных электростимуляций (ЧЭС).

Тогда же были определены достоверные критерии улучшения основных зрительных функций: **острота зрения** при исходной слепоте или не уверенном светоощущении – появление уверенного светоощущения или предметного зрения; при исходной остроте зрения 0.01- 0.02 – ее повышение не менее чем на 0.01-0.02; при исходной остроте 0.1 – повышение на 0.2-0.3; **при резком сужении поля зрения** – его расширение

на 10-15о и более, по крайней мере в двух-трех секторах. Основными механизмами улучшения зрительных функций под влиянием ЧЭС являются улучшение возбудимости зрительного анализатора, проводимости зрительных волокон, усиление их васкуляризации, что, конечно, зависит от резервных возможностей организма. В наших случаях именно это и оказалось важным: улучшение зрения произошло у ребёнка 14-ти лет и при небольшом сроке заболевания (несколько недель) у пациента В.

Конечно, оптимальным является генная терапия: инъекции полноценной копии гена ND4 (Джон Гай (John Guy), University of Miami Miller School of Medicine), которая пока проводится только у животных [9].

Заключение. Атрофия Лебера (оптическая нейропатия) является клинически и генетически мультифакторным заболеванием. В случаях эпигенетических провокаций и достаточных резервов организма индивидуализированные электрические стимуляции мозга могут улучшать зрительные функции при частичной атрофии зрительных нервов.

Литература

1. *Leber T.* / T. Leber Ueber hereditaere und congenital angelegte sehnervenleiden // Graefes Arch Clin Exp Ophthalm, 1871. – Bd.17. – S. 249-291.
2. *Брылёв Л.В.* / Л.В. Брылев, Е.В. Байдина, В.В. Гнездицкий, М.Н. Захарова, И.А. Завалишин Наследственная атрофия зрительных нервов Лебера. // Атмосфера. Нервные болезни, 2010 – №2 – С. 14-16.
3. *Шандурина А.Н.* Способ восстановления проводимости зрительного нерва при его повреждении: А. с. 1044283 СССР. / А.Н. Шандурина и др.// Открытия. – 1983. № 36.
4. *Donaghy M.* / M. Donaghy Toxic and environmental disorders of the nervous system. // Brain's Diseases of the Nervous System. Tenth edition. Ed. by J. Walton. //Oxford etc.: Oxford University Press, 1993. – P. 513-529.
5. *Патрушев Л.И.* / Л.И. Патрушев Экспрессия генов// М.: Наука, 2000 – 190 с.
6. *Райс Р.Х.* / Р.Х. Райс, Л.Ф. Гуляев. Биологические эффекты токсических соединений // Новосибирск: изд-во НГУ, 2003 – 156 с.
7. *Шандурина А.Н.* Клинико-физиологические основы нового способа восстановления зрения путем прямых электростимуляций пораженных зрительных нервов: дисс..... докт. мед. наук. / А.Н. Шандурина. Л.,1985 – 153 с.

8. Хилько В.А. Результаты прямой электро- стимуляции пораженных зрительных нервов у нейрохирургических больных. / В.А. Хилько и др. // Вопросы нейрохирургии – 1989 – №3 – С. 17-20.

9. Guy J. Scientists test new gene therapy for vision loss from a mitochondrial disease/ John Guy // Proceedings of the National Academy of Sciences. October 5, 2015. Режим доступа: <https://medicalxpress.com/news/2015-10>.

В.И. Головкин
Тел.: +7(911)917-37-59
E-mail: golovkin@hotmail.com

В.И. Головкин, А.Н. Шандурина, М.В. Фоминцева, Е.М. Первова, С.Н. Жулёв, Ю.О. Гарышина. Случай атрофии Лебера: диагностика и лечение // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 125-128.

CASE REPORT ABOUT LEBER HEREDITARY OPTIC NEUROPATHY: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

V.I. Golovkin, A.N. Shandurina, M.V. Fomintseva, E.M. Pervova, S.N. Zhulev, Yu.O. Garyshina
North-Western State Medical University named after I.I Mechnikov,
Russia, Saint-Petersburg

The article presents clinical case of rare form of Leber hereditary optic neuropathy with permanent hand tremor. Diagnosis is confirmed by genetic test for major mutation. The possibility of treatment with transcutaneous electrostimulation of optic nerves in case of epigenetic provocation on a intoxicating theory of gene expression is discussed.

Keywords: Leber Hereditary Optic Neuropathy, molecular-genetic screen, intoxicating theory of gene expression, electrostimulation of optic nerves.

Authors
V.I. Golovkin
Tel.: +7(911)917-37-59
E-mail: golovkin@hotmail.com

V.I. Golovkin, A.N. Shandurina, M.V. Fomintseva, E.M. Pervova, S.N. Zhulev, Yu.O. Garyshina. Case report about leber hereditary optic neuropathy: diagnostics and treatment // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – Т. 9. – № 1. – Р. 125-128.