

По данным нейросонографии у этих детей наблюдалась атрофия мозгового вещества, расширение борозд и желудочков.

У 10 человек (18,8%) с гидроцефально-гипертензионным синдромом на глазном дне были выявлены явления застоя в венозной системе ретинальных сосудов (расширение венул, повышенная их извитость). Кроме того, имела место деколорация височной половины ДЗН за счет уменьшения ее капилляризации. У этих детей частой сопутствующей офтальмологической патологией явилась экзотропия (15%), нистагм (12%). Постоянными клиническими признаками гидроцефально-гипертензионного синдрома были увеличение размеров головы, расширение вен волосистой части кожи головы, раздражимость, отсутствие концентрации внимания. У 3 человек отмечено наличие пристального взгляда вверх, западение век (симптом «заходящего солнца»).

Для 8 пациентов (15,1%) с перивентрикулярными кровоизлияниями характерными признаками ВАЗН оказалось наличие периферической деколорации ДЗН, мелких ретинальных и субретинальных геморрагий.

У детей второй группы с признаками внутриутробной инфекции ВАЗН сочеталась с его гипоплазией (21%), сосудистыми мальформациями (37%). У 5 пациентов этой группы наблюдались и другие патологии органа зрения: врожденная глаукома, катаракта, хориоретиниты, колобома хориоидеи. У 13 человек ВАЗН ассоциировалась с врожденной соматической патологией (пороки сердца, внутренних органов, конечностей, скелета).

Наследственные формы АЗН встречались не часто и, как правило, носили семейный характер. Они выявлялись при четком сборе анамнеза, изучении генеалогического дерева и обследовании родителей ребенка в медико-генетической консультации.

Таким образом, изучение структуры и причин ВАЗН у детей Хабаровского края свидетельствует о наличии у большинства из них тяжелой врожденной патологии ЦНС (60,3%), обусловленной нарушением ее внутриутробного развития. В 61,1% случаев этому способствовало патологическое течение беременности (фетоплацентарная недостаточность и ОПГ-гестоз).

Кроме того, выявлены некоторые характерные особенности офтальмоскопической картины ДЗН в зависимости от этиологической

причины ВАЗН. Так, при наличии ПЭП наблюдался деколорированный ДЗН с четкими контурами и резко суженными артериолами. При гидроцефально-гипертензионном синдроме деколорация ДЗН сочеталась с явлениями венозного застоя. У детей с внутриутробной инфекцией ВАЗН сочеталась с гипоплазией ДЗН и сосудистыми мальформациями.

Учитывая высокую частоту ВАЗН у детей, рожденных от матерей с патологическим течением беременности, педиатрам и окулистам поликлиник следует более внимательно и в более ранние сроки проводить выявление ВАЗН у них для назначения адекватного лечения и диспансерного наблюдения.

**Бычков И.Ю., Михайловская И.Е.,
Сукерник Р.И., Володько Н.В.**

СЕМЬЯ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА ЛЕБЕРА, ОБУСЛОВЛЕННОЙ МУТАЦИЕЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК В НУКЛЕОТИДНОЙ ПОЗИЦИИ 11778

Проведен клинический и молекулярно-генетический анализ МТДНК семей с митохондриальными заболеваниями (болезнь Лебера). Составление родословной и точная постановка диагноза с помощью указанного исследования позволяет оптимизировать лечение пациентов.

Митохондриальные болезни (МБ, митохондриопатии) – клинически, генетически и биохимически гетерогенные заболевания, обусловленные нарушением выработки энергии в митохондриях.

Наиболее распространенным митохондриальным заболеванием является наследственная атрофия (нейропатия) Лебера (LHON).

Наследование нейропатии зрительного нерва Лебера, как и всех митохондриальных болезней, не подчиняется законам Менделя. Для этого заболевания характерно наследование по материнской линии, которое объясняется особенностями процесса оплодотворения. Только головка сперматозоида, содержащая ядерную ДНК, проникает в яйцеклетку во время оплодотворения. Хвост со всеми расположенными в нем митохондриями утрачивается. Следовательно, из поколения в поколение передаются лишь гены материнских митохондрий. Особенности материнского наследования: 1) женщина передает признаки своему потомству; 2) муж-

чина не передает признаки своему потомству, т.е. на мужчине передача МБ прекращается.

Сегодня известно 26 мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), которые самостоятельно или в ассоциации друг с другом вызывают развитие болезни Лебера. Три мутации в нуклеотидных позициях 11778, 3460, 14484 называют «первичными». Эти три мутации не сочетаются друг с другом и не встречаются в мтДНК здорового контроля. Относительные частоты этих мутаций в Европейской популяции: 69% для 11778, 13% для 3460, 14% для 14484 мутации. То есть эти три первичные мутации мтДНК объясняют приблизительно 96% всех случаев БЛ. Среди них мутация в положении нуклеотида 11778, которая является наиболее часто встречающейся. Для родословных семей с LHON характерно широкое варьирование клинического проявления болезни, как внутри, так и между семьями, что объясняется феноменом гетероплазмии и случайным распределением митохондрий в процессе деления клетки.

Средний возраст начала заболевания колеблется от 15 до 40 лет, хотя возможно развитие заболевания в возрасте до 15 и после 40 лет. Наиболее часто заболевают мужчины. Женщины болеют в 7-17% случаев атрофией зрительного нерва Лебера. При типичном течении наследственной оптической нейропатии Лебера возникает резкое снижение центрального зрения и большие абсолютные центроцекальные скотомы при определении полей зрения на белый и красный цвет. В развитии заболевания можно выделить 2 стадии: острую и атрофическую. В острой фазе на глазном дне характерно развитие триады признаков: 1) гиперемия и ступеванность границ диска зрительного нерва; 2) перипапиллярная микроангиопатия; 3) отсутствие трансудации флюоресцеина вокруг ДЗН при проведении ФАГ. Через несколько месяцев развивается атрофическая стадия с побледнением всего диска зрительного нерва или его височной половины. Пациенты с типичным течением атрофии зрительного нерва Лебера плохо поддаются лечению. Имеются атипичные случаи клинического течения. Они включают увеличение остроты зрения, уменьшение размеров центральных скотом и переход скотомы из абсолютной в относительную.

Чаще всего заболевание развивается на обоих глазах не одновременно. Интервал между вовлечением в заболевание обоих глаз колеблется от 2-3 недель до нескольких месяцев. Одно-

временное развитие заболевания на обоих глазах встречается редко. Это в части случаев можно объяснить тем, что пациент не заметил снижения зрения на парном (не ведущем) глазу.

С 2000 г. в Новосибирском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» проводится работа по изучению атрофии зрительного нерва Лебера на территории Сибири.

У всех пациентов с двухсторонней атрофией зрительного нерва помимо стандартного обследования (включающего сбор анамнеза, визометрию, керато-рефрактометрию, динамическую периметрию на красный и белый цвет, исследование центрального поля зрения и осмотр глазного дна) составляется семейный анамнез с построением родословной. При наличии материнского типа наследования атрофии зрительного нерва производится забор крови из локтевой вены (около 20 мл) для проведения молекулярно-генетического исследования у пациентов с атрофией зрительного нерва и здоровых родственников по материнской линии.

Под нашим наблюдением с 1999 г. находится семья с наследственной атрофией зрительного нерва. Проводимый нами совместно с лабораторией молекулярной генетики Института Цитологии и Генетики СО РАН клинический и молекулярно-генетический анализ этой семьи позволил обнаружить мутацию мтДНК в нуклеотидной позиции 11778, наследуемую по материнской линии.

Всего обследовано 10 человек. Получены сведения о 55 родственниках по материнской линии. Соотношение мужчин и женщин среди заболевших членов семьи составило 1:3. У двух человек, обследованных нами, обнаружена атрофическая стадия нейропатии Лебера, у них также имеются сопутствующие кардиологические нарушения (блокада правой ножки пучка Гисса и синдром слабости синусового узла). У одного пациента из этой семьи имеется неврологическая симптоматика (инсультподобные эпизоды).

У пробанда этой семьи в возрасте 40 лет снизилось зрение: сначала OD, затем через 20 дней OS. Периферические границы поля зрения нормальные, отмечалась абсолютная центральная скотома. Он получал лечение в клинике глазных болезней с предварительным DS: токсическая нейропатия OU. На глазном дне наблюдалась типичная картина острой фазы LHON. Через 2 месяца на глазном дне обоих

глаз – простая атрофия зрительного нерва. Visus OU=0,03н/к, сохраняется абсолютная центральная скотома. В течение 5 лет наблюдения снижение зрения и дефекты полей зрения сохраняются на прежнем уровне. Ни у одного из заболевших членов семьи не отмечалось улучшения (восстановления) зрения. И, наконец, в правой части родословной было отмечено 5 бесплодных браков, которые можно объяснить тем, что клетки репродуктивной системы в значительной степени зависят от энергетической функции митохондрий. Наши данные совпадают с литературными: мутация мтДНК в нуклеотидной позиции 11778 вызывает наиболее тяжелое течение атрофии зрительного нерва Лебера и дает минимальный процент улучшения зрения (менее 4%).

Выводы

1. У пациентов с одно- или двухсторонней атрофией зрительного нерва необходимо тщательно собирать семейный анамнез и при наличии материнского типа наследования проводить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций митохондриальной ДНК.

2. Учитывая высокую скорость мутирования мтДНК, молекулярно-генетическое исследование нужно проводить и при обнаружении спорадических случаев атрофии (нейропатии) зрительного нерва с характерной клинической картиной даже при отрицательном семейном анамнезе (т.е. без наследования по материнской линии), если исключены все другие возможные причины атрофии зрительного нерва.

3. Составление родословной и точная постановка диагноза с помощью молекулярно-генетического исследования мтДНК позволяют оптимизировать лечение пациентов (т.е. применять препараты, улучшающие функцию дыхательной цепи митохондрий).

Волкова Э.Г., Богачева А.А.,
Маркина И.М., Экгардт В.Ф., Ковалев В.Ю.,
Алехина Т.В., Орлова Н.С.

АССОЦИАЦИЯ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И УРОВНЕЙ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА ПЛАЗМЫ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ИБС И АГ

Доказан высокий уровень биохимических и биологических маркеров у больных сахарным диабетом II типа, ИБС и гипертонической болезнью, что предполагает высокий риск неблагоприятного прогноза у этой группы больных.

В последние годы появились работы, подтверждающие положение о том, что генерализованное (хроническое) воспаление является одним из патогенетических механизмов атеросклероза (Mehta I.L., Saldeen T.I. et.al, 1998; Насонов Е.Л., 1999; Nilsson I., Ares M. P. et.al, 2001), а появление маркеров системного воспаления предшествует развитию сердечно – сосудистых осложнений (Ross R., 1999; Ridker D.M., 2000). Маркеры воспаления играют прогностическую роль в развитии осложнений атеросклероза (Насонов Е.Л., 2004). Эти процессы особенно значимы при сочетании сахарного диабета и атеросклероза. В доступной литературе мы не нашли данных о комплексном исследовании маркеров воспаления у данной категории больных, имея в виду наличие этих маркеров как в плазме, так и в слезной жидкости, которая отражает в большей степени локальное поражение атеросклерозом.

Целью исследования явилось изучить взаимосвязь маркеров воспаления и уровня общего холестерина (в плазме и слезной жидкости) у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ИБС и АГ, а так же оценить диагностическую значимость исследования холестерина слезы.

Материалы и методы

Обследовано 58 больных с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, проходивших лечение и обследование в офтальмо – эндокринологическом центре г. Челябинска. Из них 22 (37,9%) мужчины и 36 (62,1%) женщин. Возраст обследуемых от 44 до 71 года, средний возраст пациентов составил $60,9 \pm 0,8$