

УДК 617.735.-002.156-031

### СИНДРОМ LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL

**В. С. Пономарчук**, проф., **Н. И. Храменко**, канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им В. П. Филатова НАМН Украины»

*Стаття присвячена актуальній проблемі офтальмології — тяжкому генетично обумовленому синдрому, одним із проявів якого є пігментна атрофія сітківки. Автори наводять сучасні літературні дані щодо клінічних проявів цього захворювання та на підставі власних спостережень за кількома хворими роблять висновок про необхідність прилучення до їх лікування різних спеціалістів. Для ілюстрації особливостей даного синдрому наведено клінічний приклад з детальним аналізом його клінічного перебігу на протязі двох років спостереження.*

**Ключевые слова:** сетчатка, пигментная дегенерация, синдром.

**Ключові слова:** сітківка, пігментна дегенерація, синдром.

**Введение.** Пигментная дегенерация сетчатки — тяжелое генетически обусловленное заболевание, приводящее к слепоте пациентов молодого трудоспособного возраста. По мнению некоторых авторов, почти четверть случаев пигментной дегенерации сетчатки составляют синдромы Бардет-Бидля (Bardet-Biedl) и Ушера (Usher) [13].

Английские офтальмологи John Laurence и Robert Moon в 1866 г. выделили в отдельный синдром пигментный ретинит в сочетании с ожирением и гипогонадизмом [14]. В 1920 г. Французский врач G. Bardet включил в состав синдрома полидактилию, в 1922 чешский физиолог и эндокринолог A. Biedl описал при этом синдроме признаки умственной отсталости [1].

В настоящее время в литературе этот синдром называют как Bardet-Biedl синдром (BBS), который характеризуется большим спектром клинических признаков, однако кардинальными являются: палочко-колбочковая дегенерация (иногда ее называют атипичный пигментный ретинит), полидактилия, ожирение центрального генеза, умственная отсталость, гипогонадизм и ренальная дисфункция. По мнению английских авторов (Beales и соавт., 1998) [4], этот синдром отличается от более редко встречающегося Laurence-Moon синдрома, при котором ретинальная пигментная дегенерация, умственная отсталость и гипогонадизм встречаются в сочетании с прогрессирующим спастическим парезом и дистальной мышечной слабостью, но без полидактилии.

Могут встречаться, но необязательно, другие признаки [4]: гепатофиброз, сахарный диабет, снижение слуха, астма, врожденные аномалии сердца, аномалии денты, недоразвитие нижней челюсти,

небольшой рост, отставание физического развития, нарушение речи, ухудшение слуха, изолированные структурные нарушения мозжечка (по данным КТ и МРТ). Отмечаются трудности с такими детьми в детском возрасте из-за эмоциональных вспышек, фрустрации, негибкости, у них ограничен словарный запас, многие из них предпочитают рутинную работу [4]. BBS является аутосомно-рецессивным, генетически гетерогенным, с 14 локусами нарушений: [5, 16]. Локус 1 BBS 1 — (11q13) вовлекается наиболее часто — в 45 % случаев [4]. Мутацию гена BBS6 еще называют McKusick-Kaufman syndrome [22]. Очевидных генотипических-фенотипических корреляций между нарушениями в различных локусах не выявлено [4].

**Встречаемость:** 1 случай на 150 000–160 000 человек в европейской популяции и Северной Америке, но в популяциях с высоким уровнем родства и изолированным проживанием встречаемость значительно чаще — например, 1 случай на 13 000 человек в Ньюфаундленде [17].

Согласно работе Beales и соавт (1998) [4], которые представили результаты наиболее всеобъемлющего и полного исследования 109 пациентов с BBS, проживающих в Англии, соотношение мужчин и женщин было равно 1,3:1,0. Из анамнеза известно, что при рождении таких детей в среднем вес их был равен 3370 г, в большинстве случаев беременность протекала без осложнений. Диагноз BBS в среднем устанавливали в 9 летнем возрасте, впервые родители отмечали нарушения обычно в 3–4 летнем возрасте (т.е. понадобился примерно 6 — летний интервал времени для установления окончательно-

© В. С. Пономарчук, Н. И. Храменко, 2010

го диагноза, что объясняется медленным проявлением таких признаков, как пигментный ретинит и ренальная дисфункция).

**Палочково-колбочковая дегенерация** (пигментный ретинит) определяется в 93–100 % случаев [1–16] и это — ключевой критерий для установления диагноза BBS [4]. Офтальмологические признаки включали также нистагм, миопию, астигматизм, страбизм, катаракту, цветовую слепоту. Изменения глазного дна варьировали: встречалась макулопатия различной выраженности, дистрофия в виде бычьего глаза, периферическая «географическая» атрофия, участки прекрасно сохранившейся функции палочек в макуле и абсолютно неработающих колбочек [10], атрофия зрительного нерва.

Первые признаки снижения зрения в сумерках [19] в среднем отмечают в 4 летнем возрасте, а проблемы со зрением при дневном свете — к 6–7 годам. Родители замечают появление ночной слепоты у своих детей в среднем старше 8 летнего возраста. Возраст, при котором регистрировали слепоту, варьировал от 8 до 43 лет и в среднем составил 15,5 лет [4]. По данным Klein и соавт. [4], 73 % их пациентов абсолютно ослепли к 20 годам, а 86 % — к 30 годам, у остальных — зрение значительно снижено. Когда сравнивали развитие в динамике обычного наследственного пигментного ретинита и BBS, то зрительные нарушения при BBS наступали раньше и почти все пациенты (98 %) теряли зрение до 30 летнего возраста. В среднем отмечали скорость падения зрения — 0,1 в 3 года [19] и концентрическое сужение поля зрения на 3 градуса в год при наблюдении пациентов в течение 9 лет.

Диски зрительных нервов (ДЗН) и ретинальные сосуды не отличались от нормы у детей младшего возраста, побледнение дисков и сужение диаметра сосудов проявлялись позже. По данным Riise R. и соавт. [19], усиление пигментации макулы и побледнение ДЗН происходит к 6–7 годам, изменение пигмента на средней периферии к 13 годам по типу костных телец, но встречалась и атипичная форма.

Jacobson SG и соавт. [10] отметили выраженное снижение **световой чувствительности (СЧ)** центральной и периферической сетчатки при фотопической и скотопической статической периметрии к 10–15 годам жизни. По данным разных авторов, световая чувствительность примерно на 2 log units меньше нормы, в динамике уменьшаясь в среднем на 0.19 log в год [7] и не менее, чем на 0.5 log unit в декаду жизни [15].

Ronald M. Hansen и др. [21] настаивают на ранней диагностике этих изменений с целью приостановления снижения зрительных функций и период времени при показателях световой чувствительности 1,0–3,0 лог.ед. называют «окно возможностей», когда еще возможна лечебная «интервенция», приводящая к периоду стабилизации.

По данным Ronald M. Hansen [21], показатели СЧ ухудшаются с возрастом и связаны с дегенерацией фоторецепторов и пострецепторных клеток [11], причем состояние темновой адаптации коррелирует с уменьшением диаметра артериол. Рассматривая факт истощения сосудистой сети, авторы указывают на уменьшение толщины экстрацеллюлярного матрикса ретинальных сосудов и на поломку механизмов ауторегуляции кровотока.

**Электрофизиологические исследования.** Riise R и соавт [19] выявили отсутствие биоэлектрической активности сетчатки на электроретинограмме (ЭРГ) в скотопических условиях (палочковые фоторецепторы), снижение амплитуды мелькающей (колбочковой) ЭРГ у подавляющего числа пациентов. По динамике заболевания отмечено, что еще к 5 летнему возрасту показатели ЭРГ и зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП) в основном близки к норме (поэтому рекомендуют проводить ЭРГ не ранее 4 летнего возраста), но уже к 10 годам в 90 % случаев отмечается явное снижение амплитуды ЭРГ ответа. Четкой корреляции между амплитудой ЭРГ ответа и площадью функционирующих участков полей зрения не выявлено [9]. Электроокулограмма показывает повреждение пигментного эпителия [12].

**Морфологические исследования.** При проведении оптической когерентной томографии на приборе высокого разрешения [8] (Fourier-domain OCT) у пациентов с BBS1 и BBS10 генотипом выявлено, что в макулярной области сетчатки сохранены внутренние слои и наружный ядерный слой, разрушены слои внутренних и наружных сегментов фоторецепторов, истончен слой пигментного эпителия. В пределах фовеолы слои внутренних и наружных сегментов фоторецепторов уменьшены, однако в некоторых случаях идентификация этих слоев была невозможна вследствие их резкого истончения, не определялся ресничный слой (connecting cilia — CL) между сегментами фоторецепторов. Также выявлялись депозиты вблизи или под мембраной Бруха. На флюоресцентной ангиографии — фовеомакулярная гиперфлюоресценция [7].

В эксперименте на модели этого синдрома Muhammad M. Abd-El-Barr и соавт., 2007 [18] было показано нарушение транспорта опсина и родопсина из внутреннего сегмента фоторецепторов к наружному, обусловленное поражением базальных телец ресничек (cilium), соединяющих наружные и внутренние сегменты фоторецепторов [3], что в дальнейшем ведет к дегенерации фоторецепторов, а также дефект синаптической передачи от фоторецепторов ко вторым нейронам зрительной системы. Первичное поражение фоторецепторов подтверждается при гистологическом исследовании глаз, взятых посмертно у больных BBS [18].

В связи с тем, что существуют трудности в установке диагноза вследствие особенностей па-

тологии, некоторые авторы предлагают алгоритм обязательных исследований, в который включают электрофизиологические методы исследования органа зрения (ЭРГ и ЗВП) для диагностики дегенеративного процесса палочек и колбочек как универсального критерия синдрома BBS фактически у 100 % больных [4].

А. С. Новохатским и В. С. Пономарчуком [2] обследовано 38 больных с синдромом Лоуренса-Муна-Барде-Бидля в возрасте от 6 до 31 года. Среди обследуемых — 21 девочка и 16 мальчиков. Полидактилия на всех кистях и стопах — у 3 человек, у 22 — полидактилия и синдактилия — на трех конечностях, а у 12 — на двух. У всех больных была различной выраженности адипозогенитальная дистрофия. Обычно родители обращали внимание на избыточный вес ребенка после 6–7 лет, до этого ожирение принималось за норму. Нарушение зрения отмечалось у них с 4–5 лет, умственная неполноценность, как правило, определялась тогда, когда дети начинали учиться. Острота зрения варьировала от 0,1 до 0,4. Отмечалось снижение световой чувствительности различной выраженности. ЭРГ была погашена. При офтальмоскопии — восковидный оттенок диска зрительного нерва у 7 человек, скопление пигмента у диска — у 8 человек, у остальных — состояние дисков в пределах нормы. У 52 % больных — сужение калибра артерий сетчатки. Макулярные рефлексы искажены или полностью отсутствовали у всех пациентов, отмечали изменение пигментного эпителия, по периферии дистрофические изменения различной степени выраженности и конфигурации, наличие типичных «костных» телец наблюдалось редко. Обычно пигментные очажки были в виде отдельных скоплений под сетчаткой, десквамация пигментного эпителия — в виде отдельных полей.

В настоящее время мы наблюдаем несколько таких больных. Приводим **клинический пример** одного из них:

Татьяна Т., 17 лет, наблюдается в Институте глазных болезней и тканевой терапии им В. П. Филатова в течение двух последних лет. Из анамнеза: родилась от первой беременности, роды в срок, без патологии, вес 3800 г., рост 52 см, полидактилии нет. Искусственное вскармливание с 1 месяца. Росла и развивалась до 6 лет соответственно сверстникам, однако всегда отмечался избыточный вес. В 8 летнем возрасте острота зрения снизилась до 0,3 на обоих глазах, в 11-летнем — до 0,02, не корректировалось. Однако обучалась в общеобразовательной школе до 9 класса. Состоит на учете у эндокринолога и невропатолога по поводу синдрома Лоуренса-Муна-Бардет-Бидля с 8-летнего возраста.

В настоящее время: острота зрения правого глаза составляет 0,01, левого — 0,04; не корректируется. Рефракция правого глаза — 1,0 диоптрия — 3,0 ось 90 град.

левого глаза — 1,0 диоптрия — 1,0 ось 90 град. Ультразвуковая биометрия: правый глаз — 24,98 мм; левый глаз — 24,82 мм. Порог электрической чувствительности по фосфену на правом глазу — 600 мкА; на левом — 234 мкА; concentрическое сужение поля зрения до 5 градусов на обоих глазах.

При осмотре — мелкозраччатый горизонтальный нистагм, на глазном дне отмечается побледнение дисков зрительных нервов с височной стороны, сужение артерий, их извитость. Макулярные рефлексы не определяются, усиление пигментации макулы, с дистрофическими мелкими очагами. По периферии — картина «паркетного» глазного дна.

Электрофизиологические исследования, проведенные на компьютерном комплексе Retiscan (Roland) показали, что амплитуда зрительно-вызванных потенциалов (P-VEP) на частоты паттернов 1° и 0°15' для правого глаза равнялись 1,53  $\mu$ V и 2,85  $\mu$ V соответственно, на левом глазу для обеих частот были равны в среднем 1,5  $\mu$ V, что в 3–6 раз ниже нормы; отмечалось удлинение латентности на 10–15 % для зубца N75 и до 19 % для зубца P100. Амплитуда зрительно-вызванных потенциалов на вспышку на правом глазу была равна 2,12  $\mu$ V, на левом 3,3  $\mu$ V, что также значительно ниже нормы.

Амплитуда волны «b» скотопической электро-ретинограммы (ЭРГ) на обоих глазах снижена до 42,5  $\mu$ V; амплитуда волны «a» максимальной ЭРГ 7,6  $\mu$ V и волны «b» 48,4  $\mu$ V (при норме 300–600  $\mu$ V). При исследовании фотопической ганцфельд-ЭРГ амплитуда как волны «a», так и «b» также была снижена до 4,2  $\mu$ V и 22,5  $\mu$ V соответственно. Мелькающая ЭРГ на 30 Гц воспроизводилась с амплитудой 12,8  $\mu$ V. Данные ЭФИ подтверждают дистрофические изменения не только в наружных слоях сетчатки обоих глаз (фоторецепторах — колбочках и палочках), но и вовлечение в патофизиологический процесс средних слоев — биполяров и мюллеровских клеток.

Проводилось морфометрическое исследование сетчатки методом оптической когерентной томографии, которое показало выраженное истончение сетчатки в фовеа до 90–100  $\mu$ км, (рис.1 и рис.2), а также наличие плотных экссудатов в макулярной области обоих глаз.

Исследование регионарного кровообращения по данным реоэнцефалографии показало выраженное снижение мозгового кровенаполнения в бассейне вертебро-базиллярных артерий (в среднем на 55 % от возрастной нормы), снижение тонических свойств крупных сосудов по всем бассейнам.

Данная пациентка проходит курсы поддерживающего медикаментозного и физиотерапевтического лечения два раза в год у офтальмолога. В настоящее время состояние зрительных функций стабильное.

В связи с тяжестью данной патологии такие пациенты нуждаются в мультидисциплинарном

наблюдении врачами различных специальностей, заключение офтальмолога и генетика в постановке диагноза является одним из решающих.

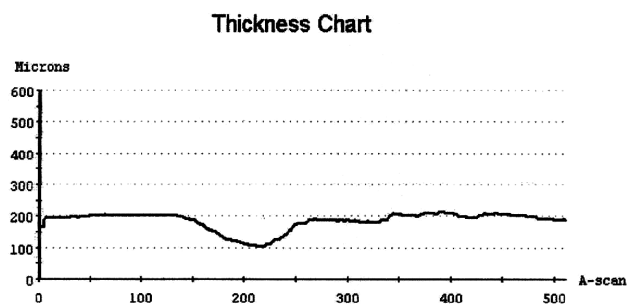


Рис. 1\*. Профиль показателей толщины макулярной области сетчатки правого глаза по данным ОКТ

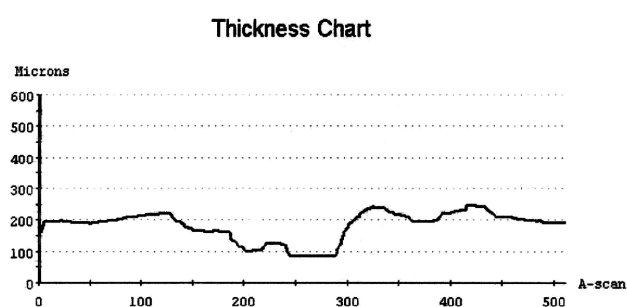


Рис. 2\*. Профиль показателей толщины макулярной области сетчатки левого глаза по данным ОКТ

### ЛИТЕРАТУРА

1. Меркулов И. И. Клиническая офтальмология. Кн.2., Харьков, 1971. С. 170–171
2. Новохатский А. С., Пономарчук В. С. Заболевания глаз при патологии вегетативной нервной системы. Одесса. — «Астропринт». 2008. — с.108–111.
3. Ansley S. J., Badano J. L., Blacque O. E., Hill J. et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleotropic Bardet-Biedl syndrome. // Nature 2003. 425 (6958):628–633.
4. Beales P. L., Elcioglu N., Woolf A. S. et al. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. // J Med Genet. 1999; 36(6) : 437–46.
5. Carmi R., Rokhlina T., Kwitek-Black A. et al Use of DNA pooling strategy to identify a human obesity syndrome locus on chromosome 15. // Hum. Mol. Genet 1995; 4:9–13
6. Christian P. Hamel Cone rod dystrophies // Orphanet J Rare Dis. — 2007; 2: 7.
7. Fulton A. B., Hansen R. M., Glynn R. J. Natural course of visual functions in the Bardet-Biedl syndrome. // Arch Ophthalmol. 1993 Nov;111(11):1500–6.
8. Gerth C., Zawadzki R., Werner J., Heon E. Retinal morphology in patients with BBS1 and BBS10 related Bardet-

Biedl Syndrome evaluated by Fourier-domain optical coherence tomography. // Vision Res. 2008 February 48(3): 392–399. Doi:1016

9. Iannaccone A., Vingolo E. M., Rispoli E. et al. Electroretinographic alterations in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl phenotype. // Acta Ophthalmol Scand. 1996 Feb; 74(1) : 8–13.
10. Jacobson S. G., Borruat F. X., Apóthy P. P. Patterns of rod and cone dysfunction in Bardet-Biedl syndrome. // Am J Ophthalmol. 1990 Jun 15;109(6):676–88.
11. Jones B. W., Marc R. E. Retinal remodeling during retinal degeneration // Experimental Eye Research. 2005;81(2):123–137.
12. Katsumi O., Tanino T., Hirose T. et al. Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: electrophysiological and psychophysical findings // Jpn J Ophthalmol. 1985; 29(3) : 282–9
13. Koenig R. Bardet-Biedl syndrome and Usher syndrome // Dev Ophthalmol. 2003; 37 : 126–40.
14. Laurence J. Z., Moon R. C. Four cases of retinitis pigmentosa occurring in the same family and accompanied by general imperfections of development // Ophthalmol. Rev. 1866;2:32–41
15. Leys M. J., Schreiner L. A., Hansen R. M. et al. Visual acuities and dark-adapted thresholds of children with Bardet-Biedl syndrome. // Am J Ophthalmol. 1988 Nov 15;106(5):561–9.
16. Luis Jesuino de Oliveira Andrade; Rafael Andrade et al. Pigmentary retinopathy due to Bardet-Biedl syndrome: case report and literature review // Arq. Bras. Oftalmol. vol.72 no.5 Sro Paulo Sept./Oct. 2009
17. Moore S. J., Green J. S., Fan Y. et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: a 22-year prospective, population-based, cohort study // Am J Med Genet. 2005; 132(4):352–60.
18. Muhammad M. Abd-El-Barr, Kristen Sykoudis et al. Impaired Photoreceptor Protein Transport and Synaptic Transmission in a Mouse Model of Bardet-Biedl Syndrome // Vision Res. 2007 December; 47(27): 3394–3407.
19. Riise R, Andriasson S, Wright AF, Tornqvist K. Ocular findings in the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. Acta Ophthalmol Scand. 1996 Dec;74(6):612–7.
20. Riise R, Andriasson S, Tornqvist K. Full-field electroretinograms in individuals with the Laurence-Mood-Bardet-Biedl syndrome. // Acta Ophthalmol Scand. 1996 Dec;74(6):618–20.
21. Ronald M. Hansen, Susan E. Eklund et al. Retinal Degeneration in Children: Dark Adapted Visual Threshold and Arteriolar Diameter // Vision Res. 2008 February; 48(3): 325–331.
22. Sheffield VC. Use of isolated populations in the study of a human obesity syndrome, the Bardet-Biedl syndrome. // Pediatr Res. 2004 Jun;55(6):908–11.

Поступила 21.10.2010

Рецензент ст.науч.сотр Н. В. Коновалова

\* См. также третью страницу обложки журнала.