

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	10
Глава 1. Органические ацидурии и аминокислородопатии	12
Глутаровая ацидурия I типа	25
Метилмалоновая ацидурия	36
Пропионовая ацидурия	41
Изовалериановая ацидурия.....	43
Множественная карбоксилазная недостаточность с поздним дебютом	48
Болезнь Канаван	53
Некетотическая гиперглицинемия.....	57
Болезнь с запахом кленового сиропа мочи.....	60
Тирозинемия I типа	67
Нарушения цикла мочевины.....	70
Гомоцистинурия.....	81
Список литературы	86
Глава 2. Митохондриальные заболевания.....	88
Митохондриальные заболевания, обусловленные точковыми мутациями мтДНК	97
Синдром LHON	98
Синдром NARP	101
Синдром MERRF	103
Синдром MELAS.....	106
Митохондриальные заболевания, обусловленные крупными перестройками мтДНК.....	110
Синдром Кернса–Сейера.....	110
Митохондриальные заболевания, связанные с дефектами ядерной ДНК	112
Мутации генов, кодирующих структурные компоненты КДЦМ, или белки, участвующие в их сборке	113
Синдром Ли	113
Мутации ядерных генов, приводящие к нарушению стабильности мтДНК	117
Прогрессирующая полиодистрофия Альперса в сочетании с циррозом печени.....	117
Другие гепатоцеребральные формы, связанные с истощением мтДНК	120
Множественные делеции мтДНК	122
CPEO/CPEO ⁺ -синдром	122

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия.....	125
Список литературы.....	127
Глава 3. Нарушения митохондриального β-окисления жирных кислот	129
Нарушения транспорта жирных кислот в митохондриях	134
Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы I	134
Недостаточность карнитин-пальмитоилтрансферазы II	136
Нарушения β -окисления жирных кислот в митохондриях.....	139
Недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот	139
Недостаточность митохондриального трифункционального белка	142
Недостаточность среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.....	146
Недостаточность короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот.....	149
Глутаровая ацидемия II типа	151
Список литературы.....	156
Глава 4. Лизосомные болезни накопления	158
GM ₁ -ганглиозидоз	158
GM ₂ -ганглиозидозы	165
α -Маннозидоз	169
Муколипидоз II, III типов	175
Метахроматическая лейкодистрофия	179
Болезнь Краббе	185
Болезнь Фабри	189
Мукополисахаридозы	194
Мукополисахаридоз I типа	204
Мукополисахаридоз II типа	206
Мукополисахаридоз III типа	207
Мукополисахаридоз IV типа	209
Мукополисахаридоз VI типа	209
Мукополисахаридоз VII типа	210
Мукополисахаридоз IX типа	210
Болезнь Гоше.....	217
Болезнь Ниманна–Пика, тип А;	
болезнь Ниманна–Пика, тип В	221
Болезнь Ниманна–Пика, тип С.....	223
Болезнь Помпе	229

Нейрональные цероидные липофусцинозы	238
Врожденный нейрональный цероидный липофусциноз	245
Младенческая форма нейронального цероидного липофусциноза	250
Поздние младенческие формы нейронального цероидного липофусциноза	251
Классический вариант поздней младенческой формы нейронального цероидного липофусциноза	252
Варианты поздней младенческой формы нейронального цероидного липофусциноза	253
Юношеские формы нейронального цероидного липофусциноза	255
Классическая юношеская форма	255
Взрослая форма нейронального цероидного липофусциноза	257
Северная эпилепсия	258
Список литературы	260
Глава 5. Нарушения гликозилирования	262
Заболевания, связанные с нарушениями N-гликозилирования	267
CDG Ia типа	267
CDG Ic типа	273
Заболевания, связанные с нарушениями O-гликозилирования	275
Синдром Волкер–Варбурга	275
Мышечно-глазо-мозговой синдром	276
Множественные нарушения гликозилирования ..	276
COG7-недостаточность	276
Нарушения гликозилирования гликосфинголипидов и глюкозилфосфотидилинозитолов	277
Недостаточность GM ₃ -синтазы	277
Список литературы	278
Глава 6. Пероксисомные заболевания	279
Нарушения биогенеза пероксисом	280
Нарушения функции одного пероксисомного белка или фермента	290
X-сцепленная аденолейкодистрофия	290
Болезнь Рефсума	300
Список литературы	302

Глава 7. Нарушения обмена металлов	304
Блезнь Менкеса	304
Гепатолентикулярная дегенерация	308
Нейродегенеративные заболевания, связанные с нарушением обмена железа в головном мозге	312
Нейродегенерация, обусловленная недостаточностью пантотенаткиназы	313
Синдром HARP	317
Список литературы	317
Глава 8. Другие наследственные формы лейкоэнцефалопатий/лейкодистрофий	319
Блезнь Александра	319
L-2-гидроксиглутаровая ацидурия	325
Лейкоэнцефалопатия с макроцефалией и субкортикальными кистами	328
Лейкоэнцефалопатия с преимущественным поражением ствола мозга, спинного мозга и повышенным лактатом по МР-спектроскопии	332
Лейкоэнцефалопатия с «исчезающим» белым веществом.....	339
Список литературы	344
Глава 9. Нейротрансмиттерные расстройства у детей	345
Аутосомно-доминантная форма недостаточности гуанозинтрифосфатцикло- гидролазы I (блезнь Сегавы, ДОФА-зависимая дистония).....	349
Аутосомно-рецессивная форма недостаточности гуанозинтрифосфатцикло- гидролазы I	353
Сепиаптеринредуктазная недостаточность	355
Нарушения декарбоксилирования L-ароматических кислот.....	358
Список литературы	367
Глава 10. Скрининговые диагностические тесты при наследственных нейрометаболических заболеваниях	370
Исследование специфических метаболитов и/или биомаркеров	371
Исследование ключевых метаболитов при нейрометаболических заболеваниях.....	381
Список литературы	386
Предметный указатель	387

Введение

Наследственные заболевания нервной системы занимают важное место в педиатрической неврологии наряду с эпилепсией, перинатальной патологией, воспалительными и онкологическими заболеваниями. Наследственные нарушения метаболизма, или наследственные болезни обмена веществ (НБО), — один из обширных классов наследственных моногенных заболеваний человека, и на сегодняшний день к НБО относят около 1500 нозологических форм. Термин «*нарушение обмена веществ*» (врожденные ошибки метаболизма, англ. — *inborn errors of metabolism*) был предложен в начале XX в. британским врачом Арчибальдом Гародом (1857–1936), который известен благодаря разработанной им классической концепции метаболического блока как основы патогенеза наследственных нарушений обмена веществ. На сегодняшний день известно, что подавляющее большинство этих заболеваний обусловлено мутациями в генах, кодирующих ферменты, но также в этот класс включены некоторые дефекты транспортных и сигнальных белков. Согласно биохимической классификации, НБО разделены на группы в зависимости от типа поврежденного метаболического пути (аминоацидопатии, органические ацидурии, нарушения углеводного обмена и т.д.) или с учетом его локализации в пределах определенного компартмента клетки (лизосомные, пероксисомные и митохондриальные болезни).

Клинические проявления НБО разнообразны и зависят от ведущего механизма патогенеза, метаболической значимости пораженного пути и тканеспецифичности ферментного блока.

За последние десятилетия пересмотрены клинические, биохимические и молекулярно-генетические классификации НБО, открыты новые нозологические формы, разработаны подходы к их диагностике, а для некоторых заболеваний — эффективные методы терапии.

Детские неврологи и педиатры часто сталкиваются с необходимостью дифференциальной диагностики этих заболеваний, так как большинство НБО дебютируют в детском возрасте и в 50% случаев сопровождаются

поражением нервной системы. Установить точный диагноз НБО при этом довольно трудно. Это связано с достаточно большим числом нозологических форм НБО, выраженным клиническим полиморфизмом, наличием атипичных форм, большим числом гено- и фенотипов а также с тем, что данные заболевания встречаются в популяции крайне редко. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев НБО не имеют отличительных фенотипических признаков, а первые симптомы заболевания, как правило, неспецифичны: задержка физического развития, нарушения вскармливания, эпизоды сонливости и вялости.

Универсального теста, позволяющего исключить все НБО, не существует, поэтому заподозрить нарушения из этой группы заболеваний и отправить пациента на специфическое лабораторное обследование — одна из основных, хотя и непростых задач врача-клинициста. При этом ранняя диагностика заболеваний дает возможность применять эффективные методы лечения, которые бывают мало- или безуспешными на более поздних стадиях патологического процесса, и кроме того, правильный окончательный диагноз необходим для медико-генетического консультированияотягощенной семьи.

Необходимым условием для точной, быстрой диагностики НБО служит тесное сотрудничество практикующих врачей всех специальностей, развитие и поддержание качественной лабораторной службы.

С 1 января 2023 г. в России инициирован расширенный неонатальный скрининг на 36 заболеваний, многие из группы нейрометаболических болезней, имеющих кризовое течение. Скрининг позволяет выявлять болезни на доклинической стадии заболевания и своевременно назначать патогенетическое лечение.

В данном руководстве приводится описание наиболее распространенных НБО, протекающих с преимущественным поражением нервной системы у детей, — нейрометаболических заболеваний.

Глава 2

Митохондриальные заболевания

История вопроса

В 1962 г. R. Luft с коллегами впервые описали двух сестер с нетиреоидным гиперметаболизмом и «потерей сопряжения» между окислением и фосфорилированием в митохондриях мышечной ткани (болезнь Люфта). С этого момента открыто большое число разнообразных митохондриальных заболеваний. Для болезней из этой группы описаны все типы наследования, в том числе для ряда форм уникальный — митохондриальный, или цитоплазматический тип наследования. Митохондриальная медицина — одно из самых активно развивающихся направлений медицинской генетики в последние годы. Число заболеваний из этой группы увеличивается с каждым годом, появляются данные о новых механизмах патогенеза, разрабатываются подходы к лечению и диагностике.

Эпидемиология

Суммарная частота митохондриальных болезней по разным оценкам составляет 1:5 000–1:10 000 живых новорожденных.

Классификация, этиология и патогенез

В митохондриях, крупных органеллах клетки, протекает огромное число разнообразных биохимических процессов, множество из них направлено на выработку биохимической энергии: β -окисление жирных кислот, включающее карнитиновый цикл, метаболизм пирувата и цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, включающее дыхательную цепь митохондрий и сопряжение между окислением/фосфорилированием, и др. Наследственные нарушения описаны для каждого из этих биохимических процессов. Однако термином «митохондриальные заболевания» принято

обозначать только состояния, связанные с нарушениями дыхательной цепи митохондрий (болезни дыхательной цепи митохондрий).

Болезни дыхательной цепи митохондрий (БДЦМ) обусловлены нарушениями пяти ферментных комплексов дыхательной цепи митохондрий (КДЦМ), которые обеспечивают заключительный этап клеточного дыхания и синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В состав КДЦМ входит более 80 различных полипептидов, подавляющее большинство которых кодируется ядерной ДНК (ядНК). Митохондриальная ДНК (мтДНК) человека кодирует 13 субъединиц КДЦМ, а также РНК (тРНК, рРНК), необходимые для синтеза белка в митохондриях. Митохондриальная дыхательная цепь локализована на внутренней митохондриальной мембране. Каждый из пяти мультимерных ферментных комплексов включает ряд полипептидных компонентов:

- НАД $\times$ Н: убихинон-оксидоредуктаза (комплекс I);
- сукцинат: убихинон-оксидоредуктаза (комплекс II);
- убихинол: ферроцитохром с оксидоредуктазой (комплекс III);
- цитохром с оксидазой (комплекс IV);
- АТФ-синтазу (комплекс V).

I–IV комплексы вовлечены в электронный транспорт, тогда как V комплекс катализирует синтез АТФ. В дополнение два малых переносчика электронов — убихинон (коэнзим Q, CoQ) и цитохром C — вовлечены в процесс транспорта электронов. По мере того как богатые энергией электроны через ряд последовательных носителей транспортируются в дыхательную цепь, освобожденная энергия используется для накачки протонов через внутреннюю мембрану со стороны матрикса в межмембранное пространство и к внешней митохондриальной мембране. Образующийся электрохимический протонный градиент используется, чтобы генерировать АТФ через действие комплекса V (рис. 2.1).

В основе одной из классификаций митохондриальных болезней лежит этиологический, т.е. молекулярно-генетический принцип.

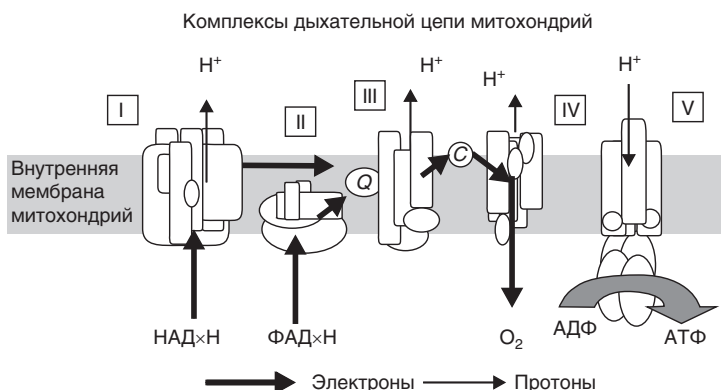


Рис. 2.1. Дыхательная цепь митохондрий. Римскими цифрами (I–V) обозначены комплексы дыхательной цепи митохондрий. С — цитохром С; Q — коэнзим Q

Молекулярно-генетическая классификация митохондриальных болезней

I. Дефекты митохондриальной ДНК.

1. Точечные мутации.
2. Единичные делеции.
3. Дупликации или дупликации/делеции.

II. Дефекты ядерной ДНК.

1. Дефекты в генах яДНК, кодирующих КДЦМ.
2. Дефекты в генах яДНК, ответственных за сборку КДЦМ.

III. Дефекты митохондриальной ДНК, вызванные нарушениями яДНК.

1. Тканеспецифичные делеции и дупликации мтДНК.
2. Истощение мтДНК.

Заболевания, связанные с мутациями в ядерных генах, наследуются по таким же принципам, как и другие менделирующие болезни. Болезни, обусловленные мутациями мтДНК, имеют свои особенности клинических проявлений, наследования и диагностики, которые связаны с уникальными свойствами мтДНК.

Гетероплазмия и пороговый эффект

Каждая соматическая клетка содержит от нескольких сотен до тысяч копий мтДНК. Количество мтДНК в клетке зависит от типа клетки, уровня их энергетического метаболизма. В процессе клеточного деления молекулы мтДНК случайным образом распределяются по дочерним клеткам. В нормальных тканях все копии мтДНК, как правило, одинаковы (гомоплазмия). Патогенные мутации мтДНК могут затронуть несколько копий мтДНК в клетке, создавая смесь нормальных и мутантных копий мтДНК (гетероплазмия). Клинический фенотип заболеваний (в частности, заболеваний, обусловленных точковыми мутациями) главным образом зависит от соотношения нормальных и мутантных копий мтДНК в различных тканях. В зависимости от энергетических потребностей конкретной клетки уровень гетероплазмии, необходимый для фенотипического проявления мутации, различен (так называемый пороговый эффект).

Митотическая сегрегация

В результате клеточного деления могут измениться пропорции мутантной мтДНК в дочерних клетках и, соответственно, может измениться клиническая картина заболевания. Этот феномен, называемый митотической сегрегацией, объясняет, почему у некоторых пациентов с митохондриальными заболеваниями с возрастом может меняться клинический фенотип.

Материнский тип наследования

мтДНК наследуется по материнской линии. Яйцеклетка содержит сотни митохондрий, в то время как сперматозоид содержит 5–10 митохондрий. Все описанные патогенные мутации мтДНК были унаследованы от матери.

Вследствие того что скорость мутирования мтДНК во много раз выше скорости мутирования ядерного генома, в подавляющем большинстве случаев причиной дефектов системы окислительного фосфорилирования являются мутации мтДНК.

Клиническая картина

Клинические фенотипы данной группы заболеваний весьма разнообразны. БДЦМ могут дебютировать в любом возрасте — от первых дней жизни до 70 лет и проявляться патологией практически любой системы органов. Наиболее часто поражаются мышечная, нервная и эндокринная системы, что отражает закономерность в потребности тканей в энергии окислительного фосфорилирования. Характерное сочетание клинических симптомов и их связь с определенными мутациями мтДНК позволяет выделить несколько синдромов БДЦМ (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

Основные синдромы БДЦМ

Синдромы БДЦМ	MIM	Расшифровка названия	Наиболее частые мутации мтДНК	Мутации яДНК
MELAS	#540000	Митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные приступы состояния	A3243G T3271C G13513A	—
MERRF	#545000	Миоклонус-эпилепсия, наличие «рваных» красных волокон в мышечном биоптате	A8344G A8356G	—
LHON	#535000	Нейропатия зрительных нервов Лебера	G3460A G11778A T14484C	<i>DNAJC30, MCAT NDUFS2, NDUFA12</i>
KSS	#530000	Синдром Кернса–Сейра	Делеции	—
CPEO	Разные	Прогрессирующая наружная офтальмоплегия	Делеции	+
LS	#256000	Синдром Ли, болезнь Ли	A3243G, T8993C/G	+
NARP	#551500	Невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки	T8993C/G	—

Эти клинические синдромы могут в значительной мере перекрываться друг с другом, представлять комбинацию из двух и даже трех клинических фенотипов (MELAS/KSS, MELAS/MERRF, MELAS/LHON/LS). Некоторые из них, по мере прогрессирования болезни, могут переходить один в другой.

Основная проблема врача, сталкивающегося с диагностикой БДЦМ, заключается в том, что полные симптомокомплексы MELAS, MERRF, NARP, синдром Ли нечасто формируются у пораженных членов родословной. Большинство пациентов с мутациями мтДНК имеют различные несиндромные комбинации симптомов и признаков. Пораженные родственники больных по материнской линии могут быть практически бессимптомны или иметь клинически легкую симптоматику в виде задержки роста, тугоухости или мигренеподобных головных болей. Клиническая характеристика различных форм митохондриальных болезней приведена ниже.

Диагностика

Биохимическая диагностика

При нарушении окислительного фосфорилирования происходит изменение окислительно-восстановительного статуса цитоплазмы клетки и митохондрий. Концентрация лактата повышается, поскольку при аэробном окислении глюкозы метаболическая энергия запасается клеткой в виде лактата. Синтез кетоновых тел у больных БДЦМ увеличивается после приема пищи благодаря направлению ацетил-КоА на кетогенез в результате нарушения работы цикла Кребса. Таким образом, при расстройствах окислительного фосфорилирования происходит увеличение двух основных параметров — лактата и кетоновых тел, поэтому один из этапов обследования должен включать определение концентрации этих метаболитов в крови до и после пищевой нагрузки. Для подтверждения диагноза также проводят определение активности комплексов дыхательной цепи митохондрий в мышечном биоптате, лейкоцитах или ККФ.

Морфологические изменения

Одним из первых маркеров, обнаруженных при митохондриальных миопатиях, были морфологические изменения — так называемые волокна с «рваными» краями (RRF), выявляемые в мышечных биоптатах больных. Волокнам была свойственна специфическая структура, определяемая при окраске по Гомори в модификации этих авторов (Гомори-трихром). При электронной микроскопии было показано, что образование RRF обусловлено очаговыми скоплениями пролиферирующих генетически аномальных митохондрий (гигантских митохондрий с дезорганизованными кристами и митохондрий с аномальными паракристаллическими или осмиофильными включениями). Очаги пролиферации расположены под сарколеммой, между миофибриллами, не затрагивая волокна. При достижении RRF определенного количественного порога он признается показателем повреждения мтДНК.

Присутствие RRF в мышечном биоптате больного с миопатией или мультисистемной патологией служит показателем митохондриальной природы заболевания. Однако RRF не являются высокоспецифичными и при некоторых формах и стадиях болезни могут отсутствовать.

Более убедительным методом диагностики служит гистохимическое определение активности митохондриальных ферментов. При этом степень выраженности морфологических и гистохимических изменений не всегда однозначно соответствует тяжести клинических проявлений.

Молекулярно-генетические критерии

Митохондриальная ДНК человека — двухцепочечная кольцевая молекула, состоящая из 16 569 пар нуклеотидов и кодирующая 13 субъединиц комплексов дыхательной цепи митохондрий, 2 рибосомные РНК (рРНК) и 22 транспортные РНК (тРНК). К настоящему времени обнаружено около 120 различных точковых мутаций мтДНК и более 200 крупных перестроек. Неравномерное распределение мутантной мтДНК по различным тканям, наличие возрастзависимых мутаций мтДНК, а также многочисленные полиморфные

Начиная с 1980-х гг., широко применяют метаболические подходы к лечению расстройств окислительного фосфорилирования. При этом назначают следующий набор препаратов, являющихся естественными кофакторами различных комплексов дыхательной цепи: коэнзим Q10, филлоквинон (витамин K), аскорбат, сукцинат, тиамин, рибофлавин, витамин E, а также препараты, улучшающие метаболизм мышц, — левокарнитин и никотинамид. Все витаминные препараты назначают в очень высоких дозировках, как при витаминзависимых состояниях. В настоящее время не разработано единого протокола по лечению митохондриальных заболеваний. Применяют различные метаболические препараты и несколько схем лечения. В табл. 2.2 представлены данные по N. Blau и др. (2006 г.). Как правило, при отсутствии эффекта от проводимой метаболической терапии решается вопрос о ее прекращении.

Таблица 2.2.

Лечение митохондриальных заболеваний

Заболевание	Препарат	Рекомендуемая доза	Режим дозирования
Недостаточность пируватдегидрогеназного комплекса	Дихлорацетат	15–200 мг/кг в сутки	2–3
	Витамин B ₁	50–500 мг/сут	2–3
	α-Липоевая кислота	5–50 мг/сут	2–3
	Кетогенная диета	60–80% жиров	
Недостаточность комплекса II	Коэнзим Q10	4–5 мг/кг в сутки	2
	Витамин E	100–300 мг/сут	2
Недостаточность комплекса I	Дихлорацетат	15–200 мг/кг в сутки	2–3
	Менадион (витамин K ₃)	1,1–1,5 мг/кг в сутки	2–3
	Рибофлавин (витамин B ₂)	3–20 мг/кг в сутки	3–4
	Никотинамид	50 мг/кг в сутки	3–4
	Кетогенная диета	60–80% жиров	
Недостаточность коэнзима Q	Коэнзим Q ₁₀	4–5 мг/кг в сутки	2
	Идебенон	5–15 мг/кг в сутки	2

Окончание таблицы 2.2

Заболевание	Препарат	Рекомендуемая доза	Режим дозирования
Недостаточность комплекса III	Менадион (витамин K ₃)	1,1–1,5 мг/кг в сутки	2
	Витамин С	50–60 мг/кг в сутки	2
Недостаточность комплекса IV	Дихлорацетат	15–200 мг/кг в сутки	2–3
Синдром Кернса–Сейера, CPEO, MELAS, NARP	Креатин моногидрат	4–10 г/сут 0,1–0,3 мг/кг в сутки	2
Атаксия Фридрейха	Селен	100 мкг/день	
	Идебенон	5–15 мг/кг в сутки	2

Профилактика

Пrenатальная диагностика проводится при заболеваниях, связанных с мутациями ядерных генов. Проведение дородовой диагностики синдромов, обусловленных мутациями мтДНК, осложняется феноменом гетероплазмии и неравномерного распределения мутантной мтДНК по разным тканям.

Прогноз

Для большинства форм заболеваний прогноз неблагоприятный, продолжительность жизни различна и зависит от формы заболевания.

Ниже приведены описания наиболее распространенных форм митохондриальных заболеваний.

Митохондриальные заболевания, обусловленные точковыми мутациями мтДНК

Известно несколько клинических симптомокомплексов, связанных с точковыми мутациями мтДНК. Названия синдромов — акроним основных клиниче-

ских составляющих. Это синдромы LHON (наследственная оптическая нейропатия Лебера), NARP (невропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки), MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные состояния), MERRF (миоклонус-эпилепсия, наличие волокон с «рванными» красными краями в мышечном биоптате). Синдромы Ли и CPEO (прогрессирующая наружная офтальмоплегия) являются генетически гетерогенными заболеваниями и могут быть связаны с мутациями как ядерных, так и митохондриальных генов. Поскольку мутация яДНК при синдроме Ли и CPEO встречается чаще, клинические проявления этих болезней подробно описаны в разделе, посвященном мутациям ядерного генома.

Синдром LHON

ММ #535000. Синонимы: наследственная оптическая нейропатия Лебера.

Синдром LHON — наследственное заболевание, обусловленное мутациями мтДНК и характеризующееся острой или подострой безболезненной потерей центрального зрения, вызванной тяжелым, обычно двусторонним поражением зрительного нерва.

История вопроса

Заболевание атрофия зрительных нервов Лебера (АЗНЛ) получило название по имени немецкого офтальмолога Теодора Лебера (Theodore Leber, 1840–1917 гг.), который в 1871 г. в своей работе описал четыре семьи с атрофией зрительных нервов, манифестировавшей во взрослом возрасте. Две из этих четырех семей имели четкие признаки наследственной природы заболевания. Также Лебер отметил, что мужчины болеют чаще, чем женщины. У большинства больных клинические проявления ограничиваются поражением зрительного нерва.

Эпидемиология

На северо-западе Англии частота LHON в популяции составляет 1:31 000, в Голландии — 1:39 000, в Финляндии — 1:50 000.