



Е. И. ПЕРВЕЕВА, А. И. КАЛЬБУС

ГУ «Днепропетровская медицинская
академия МЗ Украины», Днепр

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами: современный взгляд на проблему

Рассмотрены главные аспекты этиологии митохондриальных расстройств. Ведущую роль в их патогенезе играют мутации митохондриальной и ядерной ДНК. Приведены наиболее распространенные варианты мутаций, являющиеся причиной развития данной группы заболеваний, а также эпидемиологические данные. Описаны основные клинические проявления митохондриальных расстройств. Освещены основные диагностические критерии и патологические находки, встречающиеся при митохондриальных расстройствах. Описаны особенности поражения центральной нервной системы. Приведена информация о локализации повреждения и степени вовлечения структур центральной нервной системы в патологический процесс в зависимости от вида митохондриальной патологии. Представлены данные об этиологии MELAS-синдрома (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) в зависимости от возраста, пола и расовой принадлежности. Описана роль молекулярной основы этого генетически детерминированного заболевания. Наиболее распространенной мутацией, вызывающей MELAS, является m.3243A>G в гене MTL1. Приведены основные манифестационные симптомы. Описано дальнейшее клиническое развитие MELAS-синдрома с указанием частоты возникающих проявлений. Рассмотрены данные о патогенетических механизмах упомянутого синдрома. Проведен анализ клинического случая, который демонстрирует первые ключевые симптомы заболевания и его дальнейшее клиническое развитие. Приведены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проанализированы магнитно-резонансные проявления поражения головного мозга в динамике. Выделены критерии диагностики MELAS-синдрома и приведены заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику. Освещены основные принципы медикаментозного лечения.

Ключевые слова: MELAS-синдром, митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз.

Митохондриальные расстройства — это клинически, биохимически и генетически гетерогенная группа заболеваний, связанных с нарушением структуры митохондрий вследствие дефекта митохондриальной ДНК (мтДНК) и ядерной ДНК (ядДНК), что приводит к дисфункции окислительной системы фосфорелирования и комплекса пируват-дегидрогеназы [42].

Пациенты с мутациями мтДНК впервые были описаны в 1988 г. [27, 65]. Это способствовало появлению такой науки, как митохондриальная медицина. мтДНК содержит 37 генов, продукты которых

в свою очередь принимают участие в работе дыхательной цепи, которая является составляющей внутренней мембраны митохондрий и включает в себя 5 ферментных комплексов: I (НАДН-коэнзим Q-редуктаза), II (сукцинат-коэнзим Q-редуктаза), III (коэнзим Q –цитохром C-редуктаза), IV и V (АТФ-синтетаза). мтДНК является по сути автономной, но для ее функционирования необходимы белки, закодированные в генах яДНК. Следовательно, для нормального функционирования митохондрии необходимо совместное влияние мтДНК (регулируются относительно слабыми правилами митохондриальной генетики) и яДНК (находится под управлением более строгих правил менделевской генетики) [11].

© К. И. Первеева, О. И. Кальбус, 2019

Значительный прорыв в понимании молекулярной основы митохондриальных расстройств достигнут лишь в последующие десятилетия. Представления об их причине подразумевали более примитивные механизмы, чем известные в настоящее время [7]. Выявление ядерных генных дефектов позволило установить основные причины митохондриальных болезней [22, 33]. В 2000 г. представлен обзор статей, в котором была описана молекулярная дихотомия между взрослыми и детьми: у взрослых с митохондриальными нарушениями типичной причиной были дефекты мтДНК, а у детей, наследовавших заболевание, как правило, по аутосомно-рецессивному типу, предполагали дефект яДНК [38, 39]. Это утверждение спустя 10 лет было подвергнуто сомнениям. Стало ясно, что мутации мтДНК могут возникать на протяжении всей жизни, а аутосомно-рецессивные, доминантные и X-сцепленные ядерные генетические нарушения часто имеют место у взрослых. Таким образом, митохондриальные заболевания — это заболевания, сопровождающиеся большим количеством молекулярных повреждений обоих геномов на протяжении всей жизни независимо от возраста [7].

Ранее считалось, что митохондриальные расстройства встречаются очень редко — в нескольких случаях на 1 млн населения. Начиная с 1999 г., результаты нескольких эпидемиологических исследований, проведенных в европейских и других странах, опровергли это утверждение [6, 8, 43, 57]. Так, в 2015 г. в Великобритании распространенность митохондриальных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в мтДНК и яДНК, составляла 1 случай на 4300 населения [22]. На севере Англии удалось выделить предполагаемые ядерные генетические причины митохондриальных нарушений у 23 % больных, среди которых оказались мутации *PEO1* и *OPA1* [22, 67].

Клиническое проявление митохондриальных заболеваний гетерогенно. Может наблюдаться генерализованное или тканеспецифическое снижение производства АТФ. Вследствие этого происходит поражение либо одного органа, как при наследственной оптической нейропатии Лебера, либо комплекса структур (центральная нервная система (ЦНС), сердце, скелетные мышцы, желудочно-кишечный тракт, почки, эндокринные железы). Могут также происходить гематологические изменения [14].

Митохондриальные расстройства могут манифестировать в любом возрасте, иметь как острое, так и хроническое прогрессирующее течение [3].

Одним из основных проявлений митохондриальных заболеваний являются желудочно-кишечные симптомы [34], такие как дисфагия, рецидивирующая рвота, кишечная псевдообструкция [51]. При MELAS-синдроме (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes, митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и ин-

сультоподобными эпизодами) чаще встречается матерински унаследованный сахарный диабет (СД) и глухота [22]. У лиц с мутациями в мтДНК, как правило, имеют место структурные и функциональные изменения сердца. Это было выявлено у больных с наследственной оптической нейропатией Лебера [47, 50] и носителей мутации *m.3243A-G* [1, 41, 48, 64]. Эти изменения могут быть причиной сердечной недостаточности. Учитывая то, что за последнее время количество внезапных смертей у лиц с митохондриальной патологией увеличилось [49], а пациенты с синдромом Кернса — Сайре особенно уязвимы в отношении блокады сердца [28], следует проводить мониторинг сердечной функции у данной группы больных, обязательно включающий электрокардиографию и эхокардиографию.

При такой митохондриальной цитопатии, как MELAS-синдром поражаются ткани с высоким потреблением энергии и низкой митотической активностью — мышечная ткань и ткань ЦНС [18]. Патологию мышечной ткани следует выявлять с помощью биопсии. Гистологическое и гистохимическое исследование обычно предусматривает определение уровня сукцинатдегидрогеназы (SDH), никотинамидадениндинуклеотид-тетразол-редуктазы и двойной цитохром С-оксидазы (COX)-SDH. Модифицированный трихромовый краситель Гомори позволяет выявить скопление пролиферирующих структурно измененных митохондрий, окрашивающихся красным цветом («рваные красные» волокна) [56].

При MELAS-синдроме стенки кровеносных сосудов обычно чрезмерно SDH-реактивны, что указывает на увеличение количества митохондрий [24].

Особенностями поражения ЦНС при митохондриальных заболеваниях являются васкуло-некротические изменения, характерные для серого вещества, и дегенерация белого вещества в виде демиелинизации и глиоза, который можно обнаружить, как правило, практически у всех больных с данной патологией [2, 4, 58, 61]. Может наблюдаться диффузная атрофия. Сосудисто-некротические поражения, как правило, характеризуются фокальной энцефаломалиацией. Существует ряд закономерностей поражения структур ЦНС (табл. 1), а также белого и серого вещества в зависимости от нозологии.

Митохондриальные болезни в зависимости от преобладающего поражения серого или белого вещества головного мозга [18]

Преобладающее поражение серого вещества

- MERRF
- MELAS
- Синдром Альперса
- Синдром Лея

Преобладающее поражение белого вещества

- Синдром Кернса — Сейра

MELAS-синдром — генетически детерминированное заболевание с переменным клиническим фенотипом, относящееся к группе митохонд-

Таблиця 1

Локалізація пошкодження поразених структур і тяжкість поразення вовлечених структур в залежності від виду мітохондріальної патології (28)

Синдром	Кора головного мозга	Субкортикальне серое вещество	Біле вещество	Мультисистемна дегенерація
MERRF	–	++	–	+++
MELAS	+++	+	–	++
Альперса	+++	++	–	++
Лея (подостра некротизуюча енцефаломіопатія)	+	+++	++	+
Кернса — Сейра	–	–	+++	++

MERRF — міоклонус-епілепсія с «рваними червоними волокнами» (*myoclonic epilepsy associated with ragged-red fibers*).

+ — незначительне вовлечення структури в патологічний процес;

++ — поразення структури середньої ступені вираженості;

+++ — значительне вовлечення структури в патологічний процес.

риальних цитопатій. Це частіше всього матерински успадковане мітохондріальне розлад, супроводжується такими проявленнями со сторони нервової системи, як судороги, геміпарез, геміанопсія, кортикальна слепота, а також епізодическая рвота [45, 54].

Даний синдром вперше був описаний S. G. Pavlakis і соавт. і виділений як нозологіеская одиниця в 1984 г. [54]. Через 10 лет S. G. Pavlakis і M. Hirano опублікували огляд 110 випадків захворювання [26]. В 1990 г. установлена молекулярная основа MELAS-синдрому — заміна аденина на гуанін в положенні 3243 мтДНК (m.3243A-G) гена *MTTL1*, кодуемого тРНК [23, 30]. Эта же мутация является пусковым механизмом для генетических аномалий при СД, что, возможно, объясняет частое одновременное наличие этих двух заболеваний у пациента [63]. MELAS-синдром может быть вызван мутацией в нескольких генах, включая *MTTL1* (590050), *MTTQ* (590030), *MTTH* (590040), *MTTK* (590060), *MTTC* (590020), *MTTS1* (590080), *MTND1* (516000), *MTND5* (516005), *MTND6* (516006) и *MTTS2* (590085), но наиболее распространенной мутацией, вызывающей MELAS, является m.3243A-G в гене *MTTL1* (590050.0001).

Согласно результатам эпидемиологического исследования, проведенного в северной Финляндии, распространенность мутации m.3243A-G (80% случаев заболевания), составляла более 10,2 случая на 100 тыс. населения. Если предположить, что все родственники первой линии подтвержденного мутационного женского носителя также являются носителями мутации, то распространенность превышает 16,3 случая на 100 тыс. населения [43, 62]. В Северной Англии распространенность этой мутации среди взрослого населения составляет 1,41 случай на 100 тыс., а в Японии — 0,2 случая на 100 тыс. [66].

Данных об эпидемиологии MELAS в странах Северной Америки нет, но установлена следующая закономерность: заболевание реже встречается у лиц негроидной расы и с одинаковой частотой — среди мужчин и женщин. Чаще всего данный син-

дром проявляется в возрасте от 4 до 15 лет, реже начало заболевания может возникать в младенчестве (известно о случае заболевания MELAS у 4-месячного ребенка). Манифестация у 65—76% больных происходит в возрасте до 20 лет, у 5—8% — до 2 лет, у 1—6% — после 40 лет [26, 60, 66]. Принято считать, что митохондриальные заболевания передаются по материнской линии. В 1991 г. De Quicquetal описал MELAS-синдром у 2 сестер, у матери которых дополнительные методы исследования, включая мышечную биопсию, указывали на отсутствие какой-либо патологии, но у их отца на электромиограмме наблюдалась характерная миопатическая картина и был установлен феномен «рваных красных волокон» по результатам исследования биоптата мышц. Совпадение это или истинная передача от отца, не удалось выяснить [9].

Манифестирует MELAS-синдром, как правило, более чем одним клиническим проявлением (табл. 2).

Дальнейшее развитие симптоматики разнообразно (табл. 3). Инсультоподобные эпизоды, наблюдающиеся у 84—99% пациентов, являются одной из главных особенностей MELAS-синдрому [26, 66]. Эти эпизоды часто сопровождаются обратимой афазией, кортикальной слепотой, угнетением активных движений из-за слабости, головной болью. Также можно наблюдать изменение психического статуса и судорожный синдром. Прогрессирующий неврологический дефицит может накапливаться. При этом нейровизуализация не соответствует классической «картине» инсульта, так как отличается сосудистое распределение поражения. Оно затрагивает преимущественно височные, теменные и затылочные доли, ассиметрично, может быть ограничено корковыми областями или затрагивать подкорковое белое вещество [25, 60].

Еще одно распространенное неврологическое проявление MELAS-синдрому — эпилептические приступы (71—96%) [26, 66], которые могут быть как фокальной, очаговой природы (вследствие инсультоподобного эпизода), так и первично-генерализованными при неизменной структуре голов-

Таблиця 2
Частота первонаочальних проявлень
MELAS-синдрому (12, 26, 66)

Частота	Проявлення
> 25 %	Приступ епілепсії Повторяючіся головні болі Інсультаподібні приступи Кортикальна слепота М'язова слабкість Рецидивуюча рвота Невисокий ріст
10—24 %	Нарушення свідомості Нарушення слуха Мітохондріальний цукровий діабет
< 10 %	Задержка розвитку Лихорадка

ного мозгу. Таким образом, приступы могут быть проявлением эпизода, могут индуцировать его, а могут и не зависеть от него [19]. Повторяющиеся головные боли возникают у 54—91 % больных [26, 60, 66]. Они проявляются в виде сильных, пульсирующих болей с часто рецидивирующей рвотой и могут быть предвестником инсультаподобного приступа [52]. Нарушение слуха встречается у 71—77 % лиц с MELAS-синдромом [26, 60]. Лактат-ацидоз, несмотря на то, что встречается в 94 % случаев, не является специфическим признаком, так как может наблюдаться при других митохондриальных, метаболических и системных заболеваниях. У небольшого количества лиц с MELAS-синдромом уровень лактата может быть в пределах нормы [26]. Кардиомиопатия встречается у 18—30 % пациентов [66], может быть как дилатационной, так и гипертрофической. У 13—27 % лиц нарушается сердечная проводимость (синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта [26, 53, 59]. Поражаются желудочно-кишечный тракт, эндокринная система (сахарный диабет 1 или 2 типа, недостаточность гормона роста, гипотиреоз и гипопаратиреоз). Почечные проявления включают тубулопатию и фокальный сегментарный гломерулосклероз, а дерматологические — витилиго и диффузную эритему [35, 44].

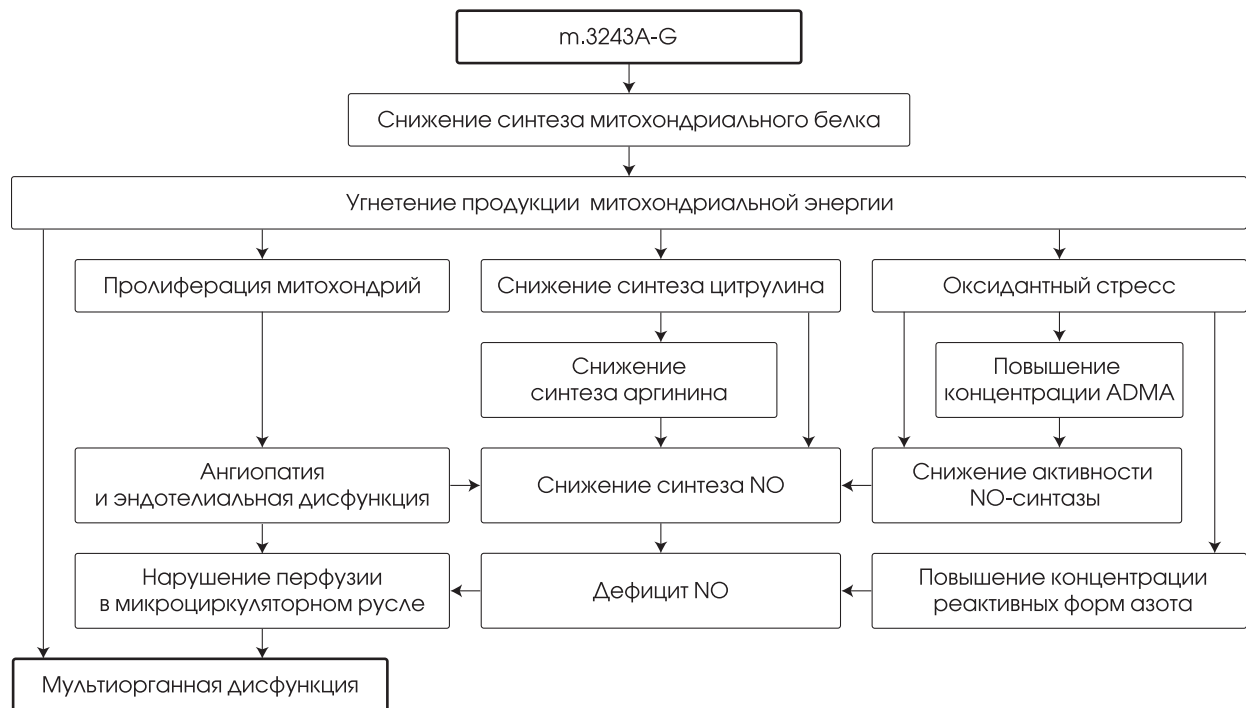
Патогенез MELAS-синдрома приведен на рис. 1.

Лечение MELAS-синдрома — сложный процесс, к которому для усиления его эффективности следует привлечь невролога, кардиолога, эндокринолога, офтальмолога и других специалистов. Из-за изменчивости проявлений заболевания схема лечения индивидуальна. Вопрос терапии синдрома требует особого внимания, поскольку на сегодняшний день не существует единой правильной схемы лечения. Однако можно выделить основные принципы медикаментозного лечения: назначение кофакторов энергообмена, препаратов, способствующих переносу электронов в дыхательной цепи, применение по показаниям средств, уменьшающих степень лак-

Таблиця 3
Частота проявлень симптомів
MELAS-синдрому (26, 60, 66)

Частота	Проявлення
≥ 90 %	Інсультаподібний приступ Деменція Епілепсія Лактат-ацидоз Наличчя «рваних червоних» волокон Патологічна утомляемість
75—89 %	Геміпарез Кортикальна слепота Повторяючіся головні болі Нарушення слуха М'язова слабкість
50—74 %	Периферическа нервопатія Нездатність до навчання Нарушення пам'яті Рецидивуюча рвота Невисокий ріст
25—49 %	Кальцифікація базальних гангліїв Міоклонус Атаксія Епізоди втрати свідомості Нарушення походки Депресія Тревожність Психіческіє розлади Діабет
< 25 %	Атрофія зрительного нерва Пігментна ретинопатія Прогресуюча офтальмоплегія Задержка моторного розвитку Кардіомиопатія Нарушення серцевої провідності Нефропатія Вітіліго

тат-ацидоза, а також антиоксидантна терапія. Найбільше широко застосовуваним препаратом є L-аргінин. Y. Koga і соавт. вивчали ефекти L-аргініну в гострій фазі інсульту при MELAS-синдромі і відзначили значимі позитивні динаміки при його прийомі. Це пов'язано з тим, що L-аргінин підвищує рівень оксиду азоту (NO), збереження якого при MELAS-синдромі знижено в зв'язі з підвищеним рівнем цитохромоксидази в регіоні SSV (strongly succinatedehydrogenase-positive vessels, незвичайно сукцинатдегідрогеназа-позитивні судини, при цьому має місце проліферація мітохондрій). Таким чином, застосовуючи L-аргінин, можна сприяти стимуляції вазодилатації і запобігти інсультаподібним епізоду [31, 32]. Встановлено, що цитрулін більш ефективно збільшує швидкість синтезу NO і таким чином проявляє кращий терапевтичний ефект, ніж аргінин [16]. Ще одним властивістю цих препаратів є зниження рівня аланіну і лактату в плазмі крові, що зменшує ризик про-



ADMA — асимметричный диметиларгинин

Рис. 1. Патогенез MELAS-синдрома (15)

явлений лактат-ацидоза [16, 17]. Коэнзим Q10 (CoQ10) облегчает перенос электронов от ферментных комплексов I и II к комплексу III и стабилизирует электрон-транспортную цепь, проявляя защитные антиоксидантные эффекты, а также устраняет мышечную слабость и нормализует уровень лактата у лиц с MELAS-синдромом [5, 21]. CoQ10 не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому имеет ограниченное воздействие на ЦНС, но его аналог идебенон, который может преодолеть гематоэнцефалический барьер, в некоторых случаях предотвращает осложнения MELAS-синдрома [37, 46].

В схему лечения должна входить сопутствующая и симптоматическая терапия (при необходимости — противосудорожные и антидиабетические препараты, искусственная вентиляция легких, перитонеальный диализ, гемотрансфузии). Следует избегать применения следующих препаратов:

- вальпроевой кислоты, так как она может усугубить судорожное состояние или компрометировать судороги у некоторых лиц с MELAS-синдромом [36, 40];
- других противосудорожных препаратов, которые могут влиять на метаболизм митохондрий (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, этосуксимид, зонисамид, топирамат, габапентин и вигабатрин) [20];
- метформина из-за его склонности к индуцированию лактат-ацидоза [60];
- дихлорацетата, так как его действие может ассоциироваться с токсичностью для периферической нервной системы [29].

Необходимы поиск и разработка лекарственных препаратов и их комбинаций, которые могли бы компенсировать митохондриальную недостаточность, улучшить клиническое состояние и обеспечить медико-социальную адаптацию пациентов.

Клинический случай

26.03.2018 г. в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» обратились родители мальчика 11 лет с жалобами на полное отсутствие продуктивного контакта с ребенком, слабость и ограничение движений в конечностях, преобладающее справа, непровольные движения в конечностях, поперхивание во время приема пищи и питья, эпизоды непровольного подергивания век, выраженное беспокойство, нарушения ночного сна, сопровождающиеся судорогами в конечностях, эпизоды «замирания».

Анамнез заболевания

Согласно данным анамнеза, 14.11.2017 г. ребенок начал предъявлять жалобы на головную боль, сопровождающуюся рвотой. Вечером того же дня развился генерализованный эпилептический приступ, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии областной детской клинической больницы г. Кропивницкий. Известно, что с осени 2017 г. родители отмечали изменение почерка, а за неделю до обращения за медицинской помощью имели место зрительные галлюцинации в вечернее время. После эпилептического приступа

ребенок находился в реанимационном отделении в течение 3 суток. Наблюдалось отсутствие речи и слабость в конечностях. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика общего состояния: восстановились речь и активные движения. Мальчик был переведен в инфекционное отделение с подозрением на менингит. На 6-е сутки болезни зафиксировано ухудшение общего состояния. В течение 28 дней ребенок находился в инфекционном отделении с диагнозом «острый вирусно-бактериальный менингоэнцефалит с преобладающей локализацией в правом полушарии. Отек головного мозга. Левосторонний гемипарез. Судорожный синдром», потом в течение 2 мес — в отделении неврологии с диагнозом «острый герпетический некротический энцефалит. Спастический тетрапарез с преобладающим поражением правой стороны. Симптоматическая эпилепсия с вторично-генерализованными приступами. Формирование органической деменции». В стационаре получал антибактериальную и противовирусную терапию. Выписан с выраженным неврологическим дефицитом в виде отсутствия речи и реакции на обращенную к нему речь, наличием гиперкинезов, дистонии, гипертенуса конечностей, более выраженного справа, гиперсаливацией. Повторно прошел курс лечения с 16 до 26 марта 2018 г. с диагнозом «герпетический некротический энцефалит. Спастический тетрапарез, стойкие двигательные и нейротрофические нарушения. Гиперкинетический синдром. Формирование органической деменции».

Данные неврологического осмотра

Пациент в сознании. Продуктивный контакт затруднен вследствие нарушения речи (тотальная афазия). На осмотр и обращенную речь отмечается двигательная и эмоциональная реакция. Глазные щели $D = S$, зрачки округлой формы. Реакция зрачков на свет прямая и содружественная сохра-

нена; движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Глоточный рефлекс живой. Язык в ротовой полости расположен по средней линии. Активные и пассивные движения возможны в полном объеме. Мышечный тонус $D > S$, повышен по экстрапирамидному типу, флексорная установка правой руки. Мышечная сила — 5 баллов, диффузно снижена за счет общей слабости. Сухожильные рефлексy с верхних и нижних конечностей оживлены, $D > S$ с расширенными рефлексогенными зонами. Вызываются клонусы стоп. При осмотре отмечается умеренный тремор, атеоидные движения в кистях.

Результаты магнитно-резонансной томографии

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), по мере развития заболевания возникали следующие изменения: в проекции коры и субкортикального белого вещества правого полушария большого мозга, больше на уровне лобной доли, распространяясь на островковую, без четких контуров неправильной формы очаги повышенного на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR (рис. 2А) и пониженного на T1-взвешенных изображениях МР-сигнала, которые местами сливались между собой и не накапливали контраст. Аналогичные невыраженные изменения наблюдали в проекции коры лобной доли слева. Отмечена негативная тенденция к увеличению очагов энцефаломалиции в правой лобной доле (рис. 2Б), незначительному расширению правого бокового желудочка, умеренному перивентрикулярному лейкоареозу и появлению большого количества очагов периваскулярного астроглиоза. На дальнейшее прогрессирование атрофических изменений указывало расширение III, бокового желудочка ($D > S$), а также увеличение количества очагов периваскулярного астроглиоза (рис. 2В). Нечетко очерченные участки повышения МР-сигнала в паренхиме обоих полушарий. На границе серого и белого вещества

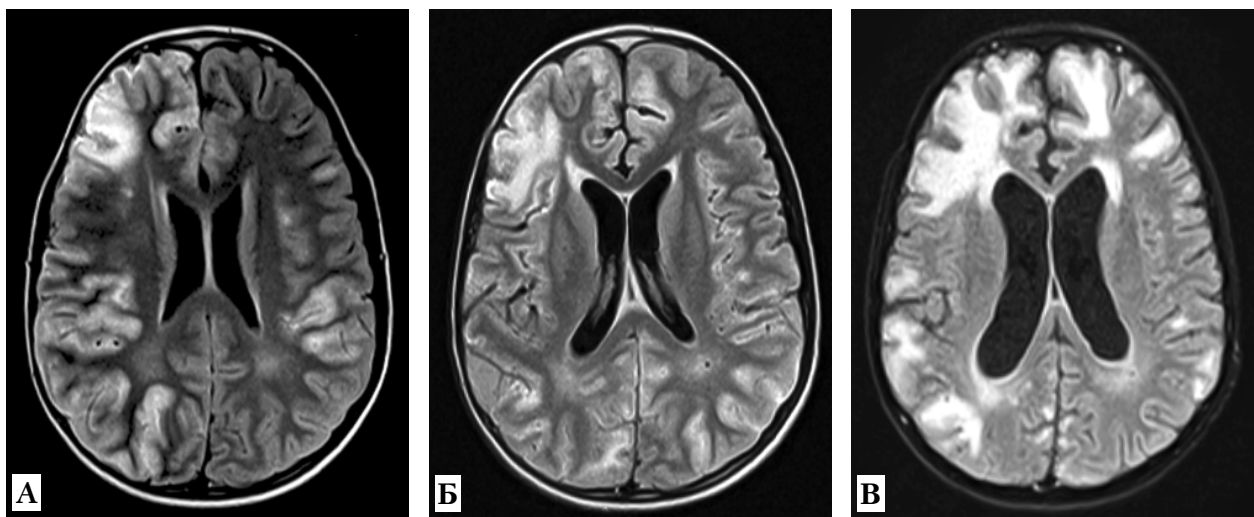


Рис. 2. МРТ головного мозга, аксиальный срез: А — 27.11.2017 г.; Б — 11.12.2017 г.; В — 19.04.2018 г.

правой лобной доли, на уровне переднего рога бокового желудочка — участок неоднородной структуры размером около 15 × 14 × 16 мм.

Результаты лабораторных методов исследования

Содержание лактата в венозной крови (24.03.2018) в 1,37 раза превышало верхнюю границу нормы (2,2 ммоль/л), пирувата — в 27,5 раза (0,10 ммоль/л), величина соотношения лактат/пируват — в 2,75 раза допустимую норму.

В ликворе отмечен цитоз — до 10 нейтрофилов (19.11.2017).

Антитела к NMDA-рецепторам не выявлены (25.03.2018).

Консультации смежных специалистов:

Окулист: субатрофия зрительных нервов обоих глаз (08.05.2018).

Логопед: тотальная афазия (28.03.2018).

Хирург: вторичные функциональные запоры, гипомоторная дискинезия ободочной кишки (25.03.2018).

Учитывая данные клиники, анамнеза, МР-характеристики выявленных изменений в полушариях большого мозга, результаты дополнительных методов исследования и динамику процесса заподозрен клинический диагноз — MELAS-синдром.

Диагноз MELAS-синдрома может быть подтвержден при наличии трех критериев из следующих (1992) [57]:

1) инсультподобные приступы, манифестировавшие до 40 лет;

2) энцефалопатия, сопровождающаяся судорогами и/или деменцией;

3) митохондриальная миопатия с «рванными красными волокнами» и/или лактат-ацидоз либо при наличии двух из приведенных ниже критериев:

1) нормальное ранее психомоторное развитие;

2) повторяющиеся головные боли;

3) рецидивирующие эпизоды рвоты.

Согласно диагностическим критериям комитета исследовательской комиссии MELAS в Японии,

приведенным в статье Shuichi Yatsuga и соавт. (2012), описывающей когортное исследование пациентов с данным заболеванием, окончательный диагноз MELAS-синдрома можно установить при наличии двух критериев категории А (головная боль, сопровождающаяся рвотой; судороги; гемиплегия; кортикальная слепота либо гемианопсия; выявление очаговых поражений при нейровизуализации) и двух критериев категории В (повышенное содержание лактата в плазме либо ликворе, выявление RRF при мышечной биопсии, положительный генетический тест), а заподозрить заболевание — при наличии одного критерия категории А и двух — категории В. Не всегда положительный генетический тест является неоспоримым доказательством наличия заболевания и наоборот [66].

Дифференциальную диагностику MELAS-синдрома следует проводить с такими нозологиями, как тромбоз базилярной артерии, церебральный венозный тромбоз, мигрень, наследственные нарушения обмена веществ, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, метаболические миопатии, болезнь Мюммия, рассеянный склероз, инсульт в бассейне задней мозговой артерии.

Заключение

Таким образом, MELAS-синдром — чаще всего матерински унаследованное митохондриальное расстройство с вариабельным клиническим фенотипом, из-за чего диагностика MELAS-синдрома преимущественно является поздней либо болезнью остается недиагностированной. Причиной заболевания у 80% лиц является мутация m.3243A-G в гене MTTL1. Необходимо разработать лекарственные препараты и их комбинации, которые могли бы компенсировать митохондриальную недостаточность, улучшить клиническое состояние и обеспечить медико-социальную адаптацию пациентов. При достаточной информированности неврологов, взаимодействии со специалистами других отраслей медицины, своевременной диагностике и корректно подобранной терапии прогноз пациента с MELAS-синдромом может быть благоприятным.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования редактирование — А. К.; сбор и обработка материала, описание клинического случая, написание текста — Е. П.

Литература

- Bates M. G.D. et al. Concentric hypertrophic remodelling and sub-endocardial dysfunction in mitochondrial DNA point mutation carriers // Eur. Heart J.— Cardiovascular Imaging.— 2012.— Vol. 14, N 7.— P. 650—658.
- Betts J., Lightowlers R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease // Neurochemical Research.— 2004.— Vol. 29, N 3.— P. 505—511.
- Böhm M. et al. Retrospective, multicentric study of 180 children with cytochrome C oxidase deficiency // Pediatric Research.— 2006.— Vol. 59, N 1.— P. 21.
- Brown G.K., Squier M.V. Neuropathology and pathogenesis of mitochondrial diseases // Journal of Inherited Metabolic Disease.— 1996.— Vol. 19, N 4.— P. 553—572.
- Chen R. S., Chin-Chang H., Chu N. S. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies // European Neurology.— 1997.— Vol. 37, N 4.— P. 212.
- Chinnery P.F. et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations // Annals of Neurology.— 2000.— Vol. 48, N 2.— P. 188—193.
- Chinnery P.F. Mitochondrial disease in adults: what's old and what's new? // EMBO Molecular Medicine.— 2015.— P. 1503—1512.

8. Darin N. et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities // *Annals of Neurology*. — 2001. — Vol. 49, N 3. — P. 377—383.
9. De Quick M. et al. MELAS: a family with paternal inheritance // *Annals of Neurology*. — 1991. — Vol. 29, N 4. — P. 456—457.
10. Di Donato S. The mitochondrial machinery // *Mitochondrial Disorders*. — Springer, Paris, 2002. — P. 5—15.
11. DiMauro S. Mitochondrial diseases // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics*. — 2004. — Vol. 1658, N 1—2. — P. 80—88.
12. DiMauro S., Hirano M. et al. MELAS // *GeneReviews®*. — University of Washington, Seattle, 2013.
13. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial DNA mutations in human disease // *American Journal of Medical Genetics*. — 2001. — Vol. 106, N 1. — P. 18—26.
14. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // *New England Journal of Medicine*. — 2003. — Vol. 348, N 26. — P. 2656—2668.
15. El-Hattab A.W. et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2015. — Vol. 116, N 1. — P. 4—12.
16. El-Hattab A.W. et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2012. — Vol. 105, N 4. — P. 607—614.
17. El-Hattab A.W. et al. The effect of citrulline and arginine supplementation on lactic acidemia in MELAS syndrome // *Meta Gene*. — 2013. — Vol. 1. — P. 8—14.
18. Filosto M. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases // *BioScience Reports*. — 2007. — Vol. 27, N 1—3. — P. 23—30.
19. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Focal and generalized seizures may occur in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) patients // *J. Child Neurol.* — 2015. — Vol. 30, N 11. — P. 153—4.
20. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. — 2012. — Vol. 8, N 1. — P. 71—79.
21. Glover E. I. et al. A randomized trial of coenzyme Q10 in mitochondrial disorders // *Muscle & Nerve*. — 2010. — Vol. 42, N 5. — P. 739—748.
22. Gorman G. S. et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease // *Annals of Neurology*. — 2015. — Vol. 77, N 5. — P. 753—759.
23. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu} (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies // *Nature*. — 1990. — Vol. 348, N 6302. — P. 651.
24. Hasegawa H. et al. Strongly succinate dehydrogenase-reactive blood vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Annals of Neurology*. — 1991. — Vol. 29, N 6. — P. 601—605.
25. Hirano M. et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis // *Neuromuscular Disorders*. — 1992. — Vol. 2, N 2. — P. 125—135.
26. Hirano M., Pavlakis S. G. Topical review: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS): current concepts // *Journal of Child Neurology*. — 1994. — Vol. 9, N 1. — P. 4—13.
27. Holt I. J., Harding A. E., Morgan-Hughes J. A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies // *Nature*. — 1988. — Vol. 331, N 6158. — P. 717.
28. Kabunga P. et al. Systematic review of cardiac electrical disease in Kearns-Sayre syndrome and mitochondrial cytopathy // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol. 181. — P. 303—310.
29. Kaufmann P. et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66, N 3. — P. 324—330.
30. Kobayashi Y. et al. A point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) // *Biochem. Biophys. Res. Communications*. — 1990. — Vol. 173, N 3. — P. 816—822.
31. Koga Y. et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS // *Neurology*. — 2005. — Vol. 64, N 4. — P. 710—712.
32. Koga Y. et al. MELAS and L-arginine therapy // *Mitochondrion*. — 2007. — Vol. 7, N 1. — P. 133—139.
33. Koopman W. J. H., Willems P. H. G. M., Smeitink J. A. M. Monogenic mitochondrial disorders // *New England Journal of Medicine*. — 2012. — Vol. 366, N 12. — P. 1132—1141.
34. Kornblum C. et al. Cricopharyngeal achalasia is a common cause of dysphagia in patients with mtDNA deletions // *Neurology*. — 2001. — Vol. 56, N 10. — P. 1409—1412.
35. Kubota Y. et al. Skin manifestations of a patient with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS syndrome) // *Journal of the American Academy of Dermatology*. — 1999. — Vol. 41, N 3. — P. 469—473.
36. Lam C. W. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy // *Eur. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 156, N 7. — P. 562—564.
37. Lekoubou A. et al. Effect of long-term oral treatment with L-arginine and idebenone on the prevention of stroke-like episodes in an adult MELAS patient // *Revue Neurologique*. — 2011. — Vol. 167, N 11. — P. 852—855.
38. Leonard J. V., Schapira A. H. V. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, N 9200. — P. 299—304.
39. Leonard J. V., Schapira A. H. V. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355, N 9201. — P. 389—394.
40. Lin C. M., Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA // *Metabolic Brain Disease*. — 2007. — Vol. 22, N 1. — P. 105.
41. Lodi R. et al. Abnormal cardiac energetics in patients carrying the A3243G mtDNA mutation measured in vivo using phosphorus MR spectroscopy // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. — 2004. — Vol. 1657, N 2—3. — P. 146—150.
42. Magner M. et al. Clinical manifestation of mitochondrial diseases // *Dev Period Med*. — 2015. — Vol. 19, N 4. — P. 441—449.
43. Majamaa K. et al. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population // *Am. J. Human Gen.* — 1998. — Vol. 63, N 2. — P. 447—454.
44. Majamaa K. A. N. D. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS) // *Br. J. Dermatol.* — 1999. — Vol. 140, N 4. — P. 634—639.
45. Montagna P. et al. MELAS syndrome Characteristic migrainous and epileptic features and maternal transmission // *Neurology*. — 1988. — Vol. 38, N 5. — P. 751—751.
46. Napolitano A. et al. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS // *Neurological Sciences*. — 2000. — Vol. 21, N 3. — P. S981-S981.
47. Nemes A., De Coo I. F. M., Spruijt L., Smeets. et al. Is there alteration in aortic stiffness in Leber hereditary optic neuropathy? // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 18, N 2. — P. 309—312.
48. Nemes A. et al. Aortic distensibility alterations in adults with m. 3243A>G MELAS gene mutation // *Age*. — 2009. — Vol. 36, N 12.1. — P. 31.5—14.5.
49. Ng Y. S. et al. Sudden adult death syndrome in m. 3243A>G-related mitochondrial disease: an unrecognized clinical entity in young, asymptomatic adults // *Eur. Heart J.* — 2015. — Vol. 37, N 32. — P. 2552—2559.
50. Nikoskelainen E. K. et al. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344, N 8926. — P. 857—858.
51. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder // *Science*. — 1999. — Vol. 283, N 5402. — P. 689—692.
52. Ohno K., Isotani E., Hirakawa K. MELAS presenting as migraine complicated by stroke: case report // *Neuroradiology*. — 1997. — Vol. 39, N 11. — P. 781—784.
53. Okajima Y. et al. A follow up study of myocardial involvement in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) // *Heart*. — 1998. — Vol. 80, N 3. — P. 292—295.
54. Pavlakis S. G. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome // *Annals of Neurology*. — 1984. — Vol. 16, N 4. — P. 481—488.
55. Pfeffer G. et al. SPG7 mutations are a common cause of undiagnosed ataxia // *Neurology*. — 2015. — P. 10—1212
56. Sarnat H. B., Marín-García J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. — 2005. — Vol. 32, N 2. — P. 152—166.
57. Skladal D. et al. Birth prevalence of mitochondrial respiratory chain defects in children // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. — 2000. — Vol. 23. — P. 138.

58. Sparaco M. et al. Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. — 1993. — Vol. 52, N 1. — P. 1—10.
59. Sproule D. M. et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS // *Archives of Neurology*. — 2007. — Vol. 64, N 11. — P. 1625—1627.
60. Sproule D. M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2008. — Vol. 1142, N 1. — P. 133—158.
61. Tanji K. et al. Neuropathological features of mitochondrial disorders // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. — Academic Press, 2001. — Vol. 12, N 6. — P. 429—439.
62. Uusimaa J. et al. Prevalence, segregation, and phenotype of the mitochondrial DNA 3243A>G mutation in children // *Annals of Neurology*. — 2007. — Vol. 62, N 3. — P. 278—287.
63. Van den Ouweland J. M. W. et al. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): a distinct subtype of diabetes associated with a mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) gene point mutation // *Muscle & Nerve*. — 1995. — Vol. 18, N S14. — P. S124-S130.
64. Vydut T. C. G. et al. Cardiac involvement in adults with m. 3243A>G MELAS gene mutation // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99, N 2. — P. 264—269.
65. Wallace D. C. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science*. — 1988. — Vol. 242, N 4884. — P. 1427—1430.
66. Yatsuga S. et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. — 2012. — Vol. 1820, N 5. — P. 619—624.
67. Yu-Wai-Man P. et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117, N 8. — P. 1538—1546.

К. І. ПЕРВЕЄВА, О. І. КАЛЬБУС

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та інсультподібними епізодами: сучасний погляд на проблему

Розглянуто основні аспекти етіології мітохондріальних розладів. Провідну роль в їх патогенезі відіграють мутації мітохондріальної та ядерної ДНК. Наведено найпоширеніші варіанти мутацій, які спричиняють розвиток цієї групи захворювань, а також епідеміологічні дані. Описано основні клінічні вияви мітохондріальних розладів. Висвітлено основні діагностичні критерії та патологічні знахідки, які трапляються при мітохондріальних розладах. Описано особливості ураження центральної нервової системи. Наведено інформацію про локалізацію пошкодження і ступінь залучення структур центральної нервової системи в патологічний процес залежно від виду мітохондріальної патології. Представлено дані щодо етіології MELAS-синдрому (мітохондріальна енцефаломіопатія з лактат-ацидозом та інсультподібними епізодами) залежно від віку, статі та расової приналежності. Описано роль молекулярної основи цього генетично детермінованого захворювання. Найпоширенішою мутацією, яка спричиняє MELAS, є м.3243A-G у гені MTTL1. Наведено основні маніфестаційні симптоми. Описано подальший клінічний розвиток MELAS-синдрому із зазначенням частоти виявів, яка виникають. Розглянуто дані щодо патогенетичних механізмів зазначеного синдрому. Проведено аналіз клінічного випадку, який демонструє перші ключові симптоми захворювання і його подальший клінічний розвиток. Наведено результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, проаналізовано магнітно-резонансні вияви ураження головного мозку в динаміці. Виділено критерії діагностики MELAS-синдрому наведено захворювання, з якими слід проводити диференційну діагностику. Висвітлено основні принципи медикаментозного лікування.

Ключові слова: MELAS-синдром, мітохондріальна енцефаломіопатія, лактат-ацидоз.

К. І. PERVEIEVA, O. I. KALBUS

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes: modern views on the problem

The article discusses the main aspects of the etiology of mitochondrial disorders, where the key factor is mutations in mitochondrial and nuclear DNA. The most common variants of mutations that cause the development of this group of diseases are listed. The epidemiological data are presented, and the main clinical manifestations of mitochondrial disorders are described. The main diagnostic criteria and pathological findings associated with mitochondrial disorders are identified. The features of the central nervous system lesion are described, information is given on the localization of damage and the significance of involvement of the CNS structures in the pathological process, depending on the type of mitochondrial pathology. The etiological data of the MELAS syndrome is highlighted, the role of the molecular basis of this genetically determined disease is revealed, and it is highlighted that the most common mutation causing MELAS is m.3243A-G in the MTTL1 gene. The epidemiological data of the described mitochondrial cytopathy are presented, depending on age, gender, and race. The main manifestational symptoms are presented, and further clinical development of the MELAS syndrome, with an indication of the frequency of occurrences, is described. The data on the pathogenetic mechanisms of the described syndrome are considered. A detailed analysis and analysis of a clinical case was carried out, by the example of which the first key symptoms of the disease and its further clinical development were demonstrated. The results of laboratory and instrumental methods of research are presented (MRI of the manifestation of brain damage in dynamics was analyzed). The criteria for the diagnosis of MELAS syndrome are highlighted, diseases with which it is worthwhile to carry out differential diagnostics are listed. Basic principles of drug treatment and their essence are summarized.

Key words: MELAS syndrome, mitochondrial encephalomyopathy, lactate-acidosis.