

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ МУТАЦИИ A3243G В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

Мозолевский Ю.В.¹, Ахмеджанова Л.Т.², Титова Т.С.², Солоха О.А.², Янакаева Т.А.², Мандра Е.В.²

¹Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины (МНПЦ МРВСМ ДЗМ), Москва, Россия

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Статья посвящена клиническому полиморфизму митохондриальных болезней на примере мутации A3243G в митохондриальной ДНК. Рассматриваются клинические критерии и алгоритм диагностики митохондриальных заболеваний.

Материал и методы. Представлены три пациента с мутацией A3243G в митохондриальной ДНК. Всем пациентам проводилось клиническое неврологическое обследование, инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ и КТ головного мозга, ЭЭГ, игольчатая и стимуляционная электромиография, аудиометрия), биохимическое исследование уровня молочной и пировиноградной кислот в крови до и после нагрузки, биопсия мышцы.

Результаты. У всех пациентов были выявлены миопатия, непереносимость физических нагрузок, нейросенсорная тугоухость, низкорослость; другие симптомы варьировали. По результатам биопсии мышцы феномен «рваных красных волокон» обнаружен у двух пациентов. Диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом обследовании.

Заключение. Митохондриальные заболевания при одной и той же мутации характеризуются значительной вариативностью клинической картины. Выявление характерных для группы митохондриальных болезней клинических признаков должно насторожить врача в отношении данной патологии для проведения необходимого обследования.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, мутация m.3243A>G, «рваные красные волокна», MELAS

Для цитирования: Мозолевский Ю.В., Ахмеджанова Л.Т., Титова Т.С., Солоха О.А., Янакаева Т.А., Мандра Е.В. Клинико-лабораторный полиморфизм митохондриальных заболеваний на примере мутации A3243G в митохондриальной ДНК. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(3):28–34. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-28-34

Для корреспонденции: Ахмеджанова Луиза Талгатовна — e-mail: luiziana78@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Мозолевский Ю.В., <https://orcid.org/0000-0002-9672-3486>

Ахмеджанова Л.Т., <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Титова Т.С., <https://orcid.org/0000-0001-8344-1407>

Янакаева Т.А., <https://orcid.org/0000-0001-5904-0697>

Солоха О.А., <https://orcid.org/0000-0001-5660-5998>

Мандра Е.В., <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>

CLINICAL AND LABORATORY POLYMORPHISM OF MITOCHONDRIAL DISEASES BY THE EXAMPLE OF A3243G MUTATION IN MITOCHONDRIAL DNA

Mozolevsky Yu.V.¹, Akhmedzhanova L.T.², Titova T.S.², Solokha O.A.², Yanakaeva T.A.², Mandra E.V.²

¹The First Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine (MNPC MRVSM DZM), Moscow, Russia

²Institute of Clinical Medicine. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to the clinical polymorphism of mitochondrial diseases by the example of A3243G mutation in mitochondrial DNA. The article also discusses clinical criteria and an algorithm for the diagnosis of mitochondrial diseases.

Material and methods. Three families with A3243G mutation in mitochondrial DNA are presented. All patients underwent clinical neurological examination, instrumental examination (ECG, Echo-CG, MRI and CT of the brain, EEG, needle and stimulation electromyography, audiometry), biochemical study of the level of lactic and pyruvic acids in the blood before and after exercise, muscle biopsy.

Results. All patients had myopathy, exercise intolerance, sensorineural hearing loss, short stature; other symptoms varied. According to the results of muscle biopsy, the phenomenon of «ragged red fibers» was found in two patients. The diagnosis was confirmed by molecular genetic examination.

Conclusion. *Mitochondrial diseases with the same mutation are characterized by significant variability of clinical symptoms. The identification of clinician traits characteristic of a group of mitochondrial diseases should alert the doctors to this pathology.*

Key words: mitochondrial diseases, A3243G mutation, “ragged red fibers”, MELAS

For citation: Mozolevsky Yu.V., Akhmedzhanova L.T., Titova T.S., Solokha O.A., Yanakaeva T.A., Mandra E.V. Clinical and laboratory polymorphism of mitochondrial diseases by the example of A3243G mutation in mitochondrial DNA. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(3):28–34. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-3-28-34

For correspondence: Akhmedzhanova L.T. — e-mail: luiziana78@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Mozolevsky Yu.V., <https://orcid.org/0000-0002-9672-3486>

Akhmedzhanova L.T., <https://orcid.org/0000-0002-7384-6715>

Titova T.S., <https://orcid.org/0000-0001-8344-1407>

Solokha O.A., <https://orcid.org/0000-0001-5660-5998>

Yanakaeva T.A., <https://orcid.org/0000-0001-5904-0697>

Mandra E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5397-9422>

Received 15.06.2021

Accepted 13.01.2022

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфат; КФК — креатинфосфокиназа; мтДНК — митохондриальная ДНК; ЦСЖ — цереброспинальная жидкость; ЭМГ — электромиография; яДНК — ядерная ДНК; COX — цитохромоксидаза; CPEO — chronic progressive external ophthalmoplegia (хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия); MELAS — mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами); MIDD — maternally inherited diabetes mellitus (сахарный диабет, унаследованный от матери); NADH-TR — никотинамид-адениндинуклеотид тетразолия восстановленный; NARP — neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa (невропатия, атаксия, пигментный ретинит); NO — nitrous oxide (оксид азота); SDH — сукцинатдегидрогеназа.

Известные в настоящее время митохондриальные заболевания (МЗ) являются ядром «митохондриальной медицины». В основе МЗ лежат генетические и структурно-биохимические дефекты митохондрий, приводящие к нарушению энергетического метаболизма и тканевого дыхания. Митохондрии — двухмембранные органеллы, представленные во всех ядродержащих клетках организма человека, выполняют ряд жизненно важных функций, в том числе продуцируют энергию в форме аденозинтрифосфата (АТФ). Небольшая часть белков митохондрий кодируется генами митохондриальной ДНК (мтДНК), остальные белки — генами ядерной ДНК (яДНК) [1, 2]. Мутации в генах мтДНК и яДНК могут приводить к митохондриальной дисфункции и, как следствие, к митохондриальным заболеваниям, частота которых составляет до 1 случая на 5000 человек [3].

При митохондриальной патологии в первую очередь страдают органы и ткани с наиболее высокой

потребностью в энергии: нервная система, скелетные мышцы, сердце, почки, печень и эндокринная система [4]. Большое значение имеет феномен гетероплазмии, заключающийся в случайном распределении копий нормальных и мутантных ДНК при делении, в результате чего содержание мутантной мтДНК в различных органах и тканях в пределах одного организма может значительно варьировать. Также важным является феномен пороговой экспрессии клинического фенотипа (превышение определенного уровня мутантных митохондрий, приводящее к дисфункции митохондрий, нарушению клеточного метаболизма и клиническим симптомам). Высокий уровень количества мутаций мтДНК в ряде случаев может даже изменить фенотип заболевания; например, синдром NARP — neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa (невропатия, атаксия, пигментный ретинит) развивается при уровне патогенной мтДНК около 70–80%, но при ее повышении до 95% формируется синдром Лея (инфантильная подострая некритизирующая энцефалопатия).

Ключевыми звеньями патогенеза синдрома MELAS — mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами) являются: 1) дефицит энергии, обусловленный митохондриальной дисфункцией; 2) нарушение перфузии органов и тканей на фоне ангиопатии и дисфункции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла вследствие пролиферации митохондрий; 3) дефицит оксида азота (NO) вследствие нарушения синтеза цитруллина и аргинина в условиях энергодифицита [4].

В настоящее время известно более 200 заболеваний, вызванных патологическими мутациями мтДНК [5]. О возможной митохондриальной патологии следует думать, если есть указание в анамнезе на задержку психомоторного развития, плохую

переносимость физических нагрузок, мышечную слабость, снижение слуха, пигментный ретинит, мигренеподобные цефалгии и повторные транзиторные ишемические атаки в детстве. Анализ родословной, материнский тип наследования, правильная оценка «необъяснимой» прогрессирующей мультиорганной патологии дают основание клинически предположить митохондриальную цитопатию. Однако, наследственный анамнез, по данным литературы, отягощен лишь у 25% больных, а около половины больных имеют родственников с одним симптомом данной патологии [6, 7].

При подозрении на митохондриальную патологию диагностику начинают с исследования биологических жидкостей: 1) определение уровня лактата и пирувата в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (повышение уровня лактата выше 3 ммоль/л указывает на митохондриальную дисфункцию); 2) определение уровня аминокислот в плазме, моче и ЦСЖ (повышается содержание аланина, глицина, пролина и треонина); 3) определение уровня органических кислот в моче (повышается содержание малата, фумарата и некоторых других органических кислот); 4) определение уровня КФК и мочевой кислоты (показатели могут быть повышены из-за рабдомиолиза); 5) определение уровня АЛТ и АСТ, альбумина и глутатиона (при вовлечении в процесс печени закономерно повышение уровня АЛТ и АСТ, а также снижение уровня альбумина и глутатиона). Затем проводят генетическое исследование. На современном этапе для оценки митохондриального генома обычно сразу прибегают к секвенированию нового поколения. В качестве материала, в зависимости от симптоматики, используют кровь, мочу (в клетках почечного эпителия много мтДНК) или образцы тканей (скелетных мышц, печени). При подозрении на наличие мутаций в яДНК можно использовать панели генов-кандидатов, а при отсутствии результата прибегнуть к секвенированию экзона [8]. Если при генетическом исследовании диагноз остается неподтвержденным, можно провести биопсию тканей (печени, скелетной мышцы) с применением следующих окрасок: гематоксилин-эозин, трихром по Гомори (выявляются рваные красные волокна — пролиферация митохондрий под плазматической мембраной мышечных волокон, в результате чего контур волокон становится неровным), а также окрасок на COX, SDH и NADH-TR. Иногда определяют активность коэнзима Q₁₀ в скелетных мышцах, лимфоцитах и фибробластах, а также активность комплексов цепи переноса электронов [4, 8].

Для оценки распространенности процесса проводят инструментальное обследование (ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ или КТ головного мозга, ЭЭГ, игольчатую и стимуляционную электромиографию (ЭМГ), аудиометрию).

Приводим **собственное наблюдение** трех пациентов с клинико-лабораторной картиной митохондриальной патологии, обусловленной мутацией A3243G. Клинические и лабораторные признаки у больных приведены в табл. 1.

Таблица 1

Клинические и лабораторные признаки у наблюдаемых больных

Симптомы	А., 66 лет	Б., 42 года	Е., 62 года
Непереносимость физических нагрузок	+	+	+
Низкорослость	+	+	+
Миопатия	+	+	+
Наружная прогрессирующая офтальмоплегия	+	–	+
Пигментный ретинит	–	+	–
Нейросенсорная тугоухость	+	+	+
Атаксия	+	–	+
Эндокринопатия	+	–	+
Мигрень, рвоты, инсультподобные эпизоды, судорожные припадки, деменция	–	–	–
Лактат-ацидоз	+	+	–
«Рваные красные волокна» в биопсированной мышце	+	+	–
МРТ, КТ головного мозга	+	+	–
Материнский тип наследования	+	+	–
Мутация A3243G	+	+	+
Мутация мтДНК у близких родственников	+	+	–

Table 1

Clinical and laboratory indicators in the observed patients

Symptoms	A., 66 y/o	B., 42 y/o	E., 62 y/o
Exercise intolerance	+	+	+
Stunting	+	+	+
Myopathy	+	+	+
Progressive external ophthalmoplegia	+	–	+
Retinitis pigmentosa	–	+	–
Sensorineural hearing loss	+	+	+
Ataxia	+	–	+
Endocrinopathy	+	–	+
Migraine, vomiting, stroke-like episodes, seizures, dementia	–	–	–
Lactic acidosis	+	+	–
Phenomenon of “ragged red fibers” in a biopsied muscle	+	+	–
MRI, CT of the brain	+	+	–
Maternal inheritance	+	+	–
Mutation A3243G	+	+	+
mtDNA mutation in close relatives	+	+	–

Семейный анамнез был отягощен у 2 больных: у больной А. брат страдает нейросенсорной тугоухостью, а у сына 25 лет при осмотре обнаружена миопатия, нейросенсорная тугоухость, гипогонадизм и импотенция. У больной Б. сын страдал синдромом MELAS и в 15-летнем возрасте умер. Все больные имеют низкий рост, низкую массу тела (менее 50 кг), астеническое телосложение и с детства плохо переносят физические нагрузки. В школе они отставали от сверстников в физическом развитии. Дебют заболевания развился у них в конце второй декады жизни без провоцирующих факторов — появился шум в ушах, снизился слух. Затем присоединились

Таблица 2

Результаты биохимических исследований пациентов

Показатели	А., 66 лет	Б., 42 года
Молочная кислота до нагрузки глюкозой (норма 1,0–1,7 ммоль/л)	0,93 ммоль/л	1,1 ммоль/л
Молочная кислота через 1 ч после нагрузки глюкозой	2,08 ммоль/л	2,3 ммоль/л
Молочная кислота через 3 ч после нагрузки глюкозой	2,98 ммоль/л	2,58 ммоль/л
Пировиноградная кислота до нагрузки глюкозой (норма 0,05–0,09 ммоль/л)	0,14 ммоль/л	0,18 ммоль/л
Пировиноградная кислота через 1 ч после нагрузки глюкозой	0,26 ммоль/л	0,54 ммоль/л
Пировиноградная кислота через 3 ч после нагрузки глюкозой	0,23 ммоль/л	0,44 ммоль/л

Table 2

Results of biochemical profile of patients

Indices	A., 66 years old	B., 42 years old
Lactic acid before glycemc load (norm 1.0–1.7 mmol/l)	0.93 mmol/L	1.1 mmol/L
Lactic acid 1 hour after glycemc load	2.08 mmol/L	2.3 mmol/L
Lactic acid 3 hours after glycemc load	2.98 mmol/L	2.58 mmol/L
Pyruvic acid before glycemc load (norm 0.05–0.09 mmol/l)	0.14 mmol/L	0.18 mmol/L
Pyruvic acid 1 hour after glycemc load	0.26 mmol/L	0.54 mmol/L
Pyruvic acid 3 hours after glycemc load	0.23 mmol/L	0.44 mmol/L

эндокринные нарушения: у больной А. — дисменорея, снижение толерантности к глюкозе, гипотиреоз, синдром потери плода, рождение 7-месячного ребенка, отсутствие лактации; у больной Е. — дисфункция яичников, гипотиреоз, СД 2-го типа. У больной Б. наблюдалась только мышечная слабость. Примерно к 25 годам у больных сформировался четкий миопатический синдром, который и определял в дальнейшем степень тяжести заболевания. Миопатический синдром проявлялся диффузной мышечной слабостью, которая увеличивалась при физической нагрузке, а также гипотрофией и гипотонией мышц. Мышечная слабость (3–4 балла) преобладала в проксимальных отделах конечностей и в туловище. Локального похудания мышц не наблюдалось. Миалгии отсутствовали, уровень КФК у всех пациентов был в норме. При ЭМГ-исследовании у всех пациентов выявлялись умеренные миопатические изменения. Миопатия у больных сочеталась с наружной прогрессирующей офтальмоплегией и пигментным ретинитом. Движения глаз у 2 наблюдаемых больных были равномерно ограничены во всех направлениях. Эти нарушения ассоциировались с умеренной слабостью круговой мышцы глаза и с легким парезом мышц лица.

У всех пациентов в дебюте заболевания отмечалось снижение слуха. При аудиометрическом исследовании была диагностирована III–IV стадия нейросенсорной тугоухости.

У больных А. и Е. наблюдалась умеренно выраженная мозжечковая атаксия, но по данным МРТ изменения в мозжечке отсутствовали.

Биохимическое исследование крови проводилось после умеренной физической нагрузки и после нагрузки сахаром (в Медико-генетическом научном центре РАН). У больной Е. лактат-ацидоз не обнаружен. Исследование крови на лактат/пировинат при нагрузке сахаром выявило нарастание лактат-ацидоза. Результаты анализов представлены в табл. 2.

Всем пациентам проведена ЭКГ, по результатам которой патологии не выявлено. На КТ головного мозга у больной Е. был обнаружен кальциноз лентиккулярных ядер. На МРТ головного мозга у больной А. была выявлена умеренная атрофия лобных и височных долей. При нейропсихологическом обследовании у всех пациентов был диагностирован легкое когнитивное снижение.

Всем пациентам проведена биопсия мышцы, которая у больных А. и Б. выявила положительный феномен «рваных красных волокон», у больной Е. данный феномен отсутствовал. Выраженность «рваных красных волокон» составляла 2–3 балла (в норме — 1 балл), митохондриальный индекс (интегральный показатель, включающий качественную и количественную оценку «рваных красных волокон», а также характеристику гистохимической активности митохондриальных ферментов (сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы) в мышце) — 2,0 (в норме до 1,0). Гистохимическое исследование показало снижение активности сукцинатдегидрогеназы и дефицит цитохром-С-оксидазы в мышечных волокнах.

При молекулярно-генетическом исследовании у больных и их родственников была выявлена точковая мутация m.3243A>G в митохондриальной ДНК, а именно: в мышце у больной А. и ее сына, в мышце у больной Б., в мышце и крови у ее сына, в крови у больной Е.

Обсуждение. Клинико-лабораторное обследование больных обнаружило у них следующие признаки общей митохондриальной патологии: 1) материнский (у 2 больных) и спорадический (у 1 больной) тип наследования; 2) дебют заболевания в детском возрасте с прогрессирующим течением и поражением эндокринной, мышечной, слуховой и координаторных систем; 3) у больных А. и Б. наблюдался выраженный внутрисемейный полиморфизм клинической картины заболевания; 4) положительный феномен «рваных красных волокон» и лактат-ацидоз у 2 больных подтверждали морфологическое

повреждение митохондрий и их дисфункцию вследствие патологической мутации мтДНК.

Проведенный молекулярно-генетический анализ у больных и их родственников обнаружил точковую мутацию A3243G (замена аденина на гуанин в положении 3243 в гене MT-TL1 мтДНК, кодирующем тРНК^{Leu}).

На примере данной мутации можно увидеть клинический полиморфизм митохондриальной патологии как следствие феномена гетероплазмы, начиная от синдрома MELAS (около 10% пациентов) до бессимптомного носительства (также около 10%). Возможны и другие варианты с вовлечением одного органа, мультиорганным поражением с разными комбинациями симптомов, которые иногда складываются в отдельные синдромы, например синдром MIDD — maternally inherited diabetes mellitus (сахарный диабет, унаследованный от матери, или прогрессирующая наружная офтальмоплегия) [4].

Классическими критериями MELAS являются наличие инсультоподобных эпизодов в возрасте до 40 лет, энцефалопатии с проявлениями в виде эписиндрома и/или деменции и митохондриальной миопатии с лактат-ацидозом и/или с «рваными красными волокнами», а также двух из трех следующих критериев: нормального раннего психомоторного развития, рецидивирующих головных болей обычно мигреноподобного характера и эпизодов рвоты. Инсультоподобные эпизоды (получившие такое название в связи с тем, что область их возникновения обычно не соответствует распределению сосудистых бассейнов) обычно возникают в височных, теменных и затылочных долях и характеризуются частично обратимой афазией, корковой слепотой, мышечной слабостью, головными болями, нарушением психического статуса, судорожным синдромом с постепенным накоплением резидуальной симптоматики. Вовлечение нервной системы у таких пациентов также может проявляться трудностями при обучении, нарушениями памяти, миоклонусом, атаксией, эпизодами спутанности сознания, кальцификацией базальных ядер, повышением уровня белка в ЦСЖ, атрофией зрительного нерва, пигментным ретинитом, наружной офтальмоплексией. [4]. Нейросенсорная тугоухость часто наблюдается у пациентов и родственников с митохондриальной патологией и может быть единственным проявлением болезни. Поэтому генетики предлагают обозначать нейросенсорную тугоухость термином «митохондриальная глухота» [9]. По данным литературы, при синдроме MELAS нейросенсорная тугоухость наблюдается в 71–77% случаев, дебютирует рано и имеет склонность к прогрессированию [4, 10]. Также двусторонняя нейросенсорная тугоухость, наряду с сахарным диабетом (СД) митохондриальной природы, является ключевым симптомом в рамках другого более редкого фенотипа при той же мутации — синдрома MIDD [4, 11].

Практически у всех пациентов с синдромом MELAS снижена переносимость физических нагрузок и присутствует мышечная слабость. У 18–30%

пациентов развивается дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатия. В 13–27% случаев описан синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта. У наблюдаемых нами пациентов кардиальной патологии выявлено не было. По имеющимся данным, при синдроме MELAS мозжечковая атаксия отмечается у 25–49% пациентов и обусловлена преимущественно потерей клеток Пуркинью в результате инсультоподобных эпизодов в мозжечке [2,12]. Кроме того, при мутации A3243G мозжечковая атаксия может встречаться и как изолированный симптом [13].

При синдроме MELAS на МРТ головного мозга в коре и субкортикально можно обнаружить диффузные инфарктоподобные очаги, которые обычно не соответствуют распределению сосудистых бассейнов. Данные очаги могут иметь любую локализацию, но чаще всего затрагивают теменные, височные и затылочные доли. Также могут наблюдаться изменения в базальных ядрах, подушке таламуса и зубчатых ядрах мозжечка, которые обусловлены отложением в них кальция и железа, а также микрокальцификацией стенок сосудов, питающих эти структуры. Помимо этого, практически у всех пациентов присутствуют атрофические изменения вещества головного мозга [14].

Довольно часто при синдроме MELAS встречаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (у 64–77% пациентов), основным проявлением выступает рецидивирующая рвота, также возможны диарея, запоры, нарушения моторики желудка, кишечная псевдообструкция, рецидивирующий панкреатит. Треть пациентов с синдромом MELAS страдает сахарным диабетом 1-го или 2-го типа. Часто встречается низкорослость — пациенты с данным синдромом обычно ниже здоровых членов семьи. Иногда встречается дефицит соматотропного гормона, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, гипопаратиреоз. Проявления синдрома MELAS со стороны почек включают тубулопатию Фанкони, протеинурию и фокальный сегментарный гломерулосклероз [4].

У наших пациентов ведущим в клинической картине являлся миопатический синдром, который проявлялся диффузной мышечной слабостью, гипотрофией и гипотонией мышц с преобладанием в проксимальных отделах конечностей. Миопатии у наблюдаемых больных сочеталась с наружной прогрессирующей офтальмоплексией и пигментным ретинитом. Эти нарушения ассоциировались с умеренной слабостью круговой мышцы глаза и с легким парезом мышц лица. При этом уровень КФК оставался в пределах нормальных значений. Известно, что двусторонний птоз в 19% случаев может быть дебютом митохондриальной патологии [15]. При синдроме MELAS миопатия является кардинальным признаком — плохая переносимость физических нагрузок и мышечная слабость встречаются в 73–100% случаев. При мутации m.3243A>G в митохондриальной ДНК возможен и изолированный вариант миопатии, затрагивающий только глазодвигательные мышцы. Данный фенотип выделяют

в отдельный синдром CPEO — chronic progressive external ophthalmoplegia (хроническая прогрессирующая наружная офтальмоплегия) [13]. По данным литературы, уровень КФК обычно находится в пределах нормы или несколько повышен за счет как ВВ-, так и ММ-фракций.

Поражение мышц подтверждается при ЭМГ-исследовании. Так, у наших пациентов были выявлены умеренные миопатические изменения. По данным литературы, при ЭМГ-исследовании при синдроме MELAS обычно регистрируется миопатический паттерн с уменьшением амплитуды и длительности двигательных единиц, у некоторых пациентов были описаны миотонические разряды. Нередко субклинические изменения при ЭМГ выявляются и у членов семей пациентов. По данным стимуляционной ЭМГ при наличии полиневропатии могут выявляться признаки аксонального поражения периферических нервов [16].

По результатам биопсии мышцы положительный феномен «рваных красных волокон» был выявлен только у пациентов А. и Б. «Рваные красные волокна» являются следствием мутаций, поражающих гены тРНК с последующим нарушением синтеза белка в митохондриях. Количество «рваных красных волокон», подтверждающих мутацию мтДНК, должно быть более 2 или 5% (в возрасте до и после 50 лет соответственно). Количество «рваных красных волокон» также зависит от стадии заболевания. Однако феномен «рваных красных волокон» возможен у пожилых людей и при других заболеваниях: болезни Дюшена, миотонической дистрофии, полимиозите, лекарственной миопатии. Поэтому данный феномен в настоящее время не относят к облигатным, чувствительным признакам митохондриального заболевания [6, 15].

У всех наблюдаемых больных описанные клинические симптомы прогрессировали на протяжении многих лет. В литературе отмечено, что при митохондриальных заболеваниях благоприятное течение и обратное развитие симптомов почти не наблюдается; редким исключением являются доброкачественная младенческая миопатия и некоторые варианты болезни Лебера [6, 7]. Относительно доброкачественное течение заболевания у наблюдаемых больных, возможно, связано с поздним дебютом заболевания и отсутствием поражения ЦНС.

Заключение. Приведенные наблюдения являются иллюстрацией клинического полиморфизма фенотипов при мутации m.3243A>G в митохондриальной ДНК, который может проявляться как в виде различных синдромов, таких как MELAS, MIDD, CPEO или синдром Лея, так и в виде изолированного моносимптомного или моносистемного поражения или перекрестного синдрома (например, MELAS/MIDD, MELAS/CPEO, MIDD/CPEO), что может приводить к значительным диагностическим трудностям [13]. Следует помнить, что не всегда симптомы митохондриальной патологии укладываются в четкие синдромы, и уметь

заподозрить ее, опираясь на основные механизмы патогенеза и закономерности клинических проявлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Craven L., Alston C.L., Taylor R.W., Turnbull D.M. Recent Advances in Mitochondrial Disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2017;18(1):257–275. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035426>
- Murayama K., Shimura M., Liu Z., Kazaki Y., Ohtake A. Recent topics: the diagnosis, molecular genesis, and treatment of mitochondrial diseases. *J Hum Genet*. 2019; 64:113–125. <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0528-6>
- Thorburn D.R. Mitochondrial disorders: prevalence, myths and advances. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27:349–362. <https://doi.org/10.1023/B:BOLI.0000031098.41409.55>
- El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015;116(1–2):4–12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
- Davison J.E., Rahman S. Recognition, investigation and management of mitochondrial disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2017;102:1082–1090. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311370>
- Мазунин И.О., Володько Н.Б., Стариковская Е.Б. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. *Молекулярная биология*. 2010;44(5):755–772. [Mazunin I.O., Volodko N.B., Starikovskaya E.B. The mitochondrial genome and human mitochondrial diseases. *Journal of Molecular Biology*. 2010;44(5):755–772. (In Russ.)]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21090233>
- Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur. J. Neurol*. 2004;V(11):163–186. <https://doi.org/10.1046/j.1351-5101.2003.00728.x>
- Parikh S., Goldstein A., Koenig M.K., Scaglia F., Enns G.M., Saneto R. et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med*. 2015;17:689–701. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.177>
- Deschauer M., Müller T., Wieser T., Schulte-Mattler W., Kornhuber M., Zierz S. Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Arch Neurol*. 2001;58:1885–1888. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.11.1885>
- Sproule D.M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2008;1142:133–158. <https://doi.org/10.1196/annals.1444.011>
- Муранова А.В., Строков И.А. Митохондриальные цитопатии: синдромы MELAS и MIDD. Один генетический дефект — разные клинические фенотипы. *Неврологический журнал*. 2017;22(1):19–24. [Muranova A.V., Strokov I.A. Mitochondrial cytopathies: MELAS and MIDD syndromes. One genetic defect — different clinical phenotypes. *Neurological Journal*. 2017;22(1):19–24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-1-19-24>
- Lax N.Z., Hepplewhite P.D., Reeve A.K., Nesbitt V., McFarland R., Jaros E. et al. Cerebellar Ataxia in Patients with Mitochondrial DNA Disease: A Molecular Clinicopathological Study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(2):148–161. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318244477d>
- Nesbitt V., Pitceathly R.D., Turnbull D.M., Taylor R.W., Sweeney M.G., Mudanohwo E.E. et al. The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associ-

- ated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84:936–938. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303528>
14. Malhotra K., Liebeskind D.S. Imaging of MELAS. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(9):54. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0583-7>
15. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. *Нервные болезни*. 2007;7:23–27. [Illarioshkin S.N. Algorithm for the diagnosis of mitochondrial encephalomyopathies. *Nervous diseases*. 2007;7:23–27. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/algoritm-diagnostiki-mitohondrialnyh-entsefalomiopatiy/viewer>

Поступила 15.06.2021
Принята к печати 13.01.2022

