

Глава 1

Митохондриальные болезни

1.1. ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Митохондриальные болезни (МБ) — обширный класс НБО, обусловленных генетическими и структурно-биохимическими дефектами митохондрий и сопровождающихся нарушением тканевого дыхания. К МБ в относительно узком, «классическом» смысле относят болезни, вызванные мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) и соответственно имеющие митохондриальное наследование — по материнской линии. МБ в широком значении включают также многочисленные нозологические формы, которые связаны с мутациями ядерных генов, регулирующих функции митохондрий, и имеют «обычное» менделевское наследование.

Митохондриальная патология активно изучается в последние десятилетия, ее теоретические и клинические аспекты отражены в российской литературе (Вельтищев и др., 1998; Горбунова и др., 2000; Иллариошкин и др., 2002; Краснопольская, 2005; Сухоруков, 2011; Николаева и др., 2012, 2014; Захарова и др., 2017; Михайлова и др., 2017). В МГНЦ на протяжении ряда лет ведутся исследования и клинико-лабораторная диагностика МБ (Захарова, 2001, 2006, 2012; Повалко и др., 2006; Руденская и др., 2006; Цыганкова, 2012; Курбатов и др., 2015; Иткис и др., 2016).

Особенность многих МБ — поражение в разных сочетаниях ряда органов и систем с высокой энергетической потребностью («органов-мишеней»): ЦНС, зрительного, слухового и периферических нервов, поперечнополосатых мышц (включая миокард), сетчатки, эндокринных желез. Это обуславливает вовлеченность в диагностику МБ и ведение больных широкого круга врачей: генетиков, неврологов, педиатров, кардиологов, эндокринологов, офтальмологов, сурдологов, психиатров и др. «Популярность» МБ нередко бывает причиной гипердиагностики на клиническом этапе, особенно в неврологии, что мы видим по предварительным диагнозам больных, направляемых в наш центр. С другой стороны, часть случаев недоучитывается. Действительно, многообразие и «пересечение» отдельных форм, наличие промежуточных и атипичных фенотипов, сходство с другими наследственными и ненаследственными болезнями затрудняют клиническую диагностику. Выраженное клинико-молекулярно-генетическое многообразие обуславливает сложность разветвленной и меняющейся номенклатуры и классификаций, не всегда совпадающих в разных источниках. Многие связанные с МБ англоязычные акронимы — RRF, MELAS, MERRF, NARP, MNGIE и др. — закрепились в российской литературе.

Спектр *общих для ряда МБ симптомов* включает эпилепсию разного характера, цефалгию (особенно мигренеподобную), миопатию, атаксию, полинейропатию, нейросенсорную глухоту, атрофию зрительных нервов (АЗН) и другую патологию зрения, различные психические нарушения, поражение сердца, сахарный диабет и прочие эндокринные расстройства (Finsterer, 2009, 2011; Grunland et al., 2010; Limongelli et al., 2010; Anglin et al., 2012; Mancuso et al., 2013, 2016; Schaefer et al., 2013; Chinnery, 2014). МБ с сочетанным поражением ЦНС и мышц обозначают как митохондриальные энцефаломиопатии.

Относительно специфичный признак многих МБ — прогрессирующая наружная офтальмоплегия (ПНО; синоним: хроническая ПНО; в международной литературе: PEO, Progressive External Ophthalmoplegia, или CPEO, Chronic PEO). Этим термином обозначают и глазодвигательные симптомы, включая птоз век, обычно сопутствующий офтальмоплегии/офтальмопарезу, и ряд клинико-генетических форм. Движения глазных яблок могут быть ограничены не только кнаружи, но и в других или во всех направлениях. Птоз и офтальмопарез могут появиться в разной последовательности, их степень варьирует индивидуально и в зависимости от давности болезни. Частое вовлечение глазодвигательных мышц обусловлено их особо высокой энергетической

потребностью. Это важный диагностический признак, но обычно не столь значимый для состояния больных, особенно если нет значительного птоза; иногда даже выраженный офтальмопарез долго не замечается больным и окружающими и выявляется лишь при обследовании. ПНО может быть изолированным признаком МБ, но чаще входит в состав сложных фенотипов («ПНО+»). Она не связана с поражением ствола мозга или черепных нервов и имеет чисто миопатическую природу (Yu-Wai-Man et al., 2013).

Частый симптом — физическая утомляемость (непереносимость нагрузок), не всегда соответствующая объективной выраженности скелетной миопатии.

Универсальной нейровизуализационной картины при МБ нет: наряду с различной патологией (некротические изменения базальных ганглиев, поражение белого вещества, атрофия, кальцификация, очаги ишемии) возможна нормальная МРТ.

Лабораторная диагностика является комплексной.

Вторичный биохимический маркер многих МБ — повышенный уровень лактата в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с измененным соотношением лактата и пирувата, особенно при энергетической нагрузке (в практике используют пищевую углеводную нагрузку). При несомненной диагностической роли лактат-ацидоза надо иметь в виду, что это непостоянный и неспецифичный признак. Даже при МБ, для которых лактат-ацидоз характерен, он имеется не у всех больных, индивидуальные показатели могут быть нестойкими (поэтому целесообразны повторные исследования). С другой стороны, есть многочисленные причины лактат-ацидоза, помимо МБ: ряд других НБО и соматических болезней, инфекции, тяжелая физическая нагрузка. Неврологическими причинами бывают эпилептический припадок, инсульт, выраженные миоклонии и другие генерализованные гиперкинезы; так, у одного из наших больных с миоклонус-эпилепсией Унферрихта—Лундборга и тяжелым миоклоническим синдромом уровень лактата в крови втроекратно превышал норму.

Сравнительно недавно выявлены два биохимических маркера, FGF-21 (фактор роста фибробластов 21) и GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки 15), определение которых позволяет более эффективно отбирать больных с подозрением на МБ для молекулярной диагностики. Уровень в крови FGF-21 — цитокина, участвующего в метаболизме углеводов и жиров, — повышен при МБ с преобладающим поражением мышц (Suomalainen et al., 2011), содержание

GDF-15 увеличивается вследствие активации транскрипционного фактора 4 (ATF4), относящегося к стресс-чувствительным белкам, и повышено при различных МБ (Montero et al., 2016).

Современным методом биохимической диагностики является респирометрия, измеряющая в реальном времени скорость потребления и концентрацию кислорода клетками и тканями в изолированной системе (камере) при добавлении различных субстратов и ингибиторов. Исследование позволяет установить дефект определенного комплекса дыхательной цепи митохондрий и оценить функции дыхательной цепи в целом.

Биохимические маркеры используют не только в диагностике, но и в контроле лечения.

Важное место в диагностике занимает патоморфологическое и гистохимическое исследование поперечнополосатых мышц. Характерный признак многих МБ (не только с клиническими признаками миопатии) — «рваные» красные волокна (RRF, Ragged Red Fibers). В этом термине, введенном Olson и соавт. (1972), «красные» означает цвет при модифицированной окраске по Гомори (а не красные, «медленные» мышечные волокна), «рваные» — не нарушение целостности волокон, а неровность краев (ragged: «обтрепанные», «разлохмаченные») из-за скопления митохондрий увеличенного размера и аномальной формы вследствие митохондриальной дисфункции. При окраске на сукцинатдегидрогеназу можно видеть «рваные» синие волокна (RBF, Ragged Blue Fibers). Информативным гистохимическим маркером является недостаточность цитохром с-оксидазы (COX, Cytochrome C oxidase) в мышечных волокнах. В мышечном биоптате также определяют активность других митохондриальных ферментов.

Ведущая роль принадлежит ДНК-диагностике, начавшейся с конца 1980-х годов, когда были найдены первые мутации при АЗН Лебера (Wallace et al., 1988) и крупные делеции мтДНК (Zeviani et al., 1988), и получившей стремительное развитие — до методов NGS и других современных молекулярно-генетических исследований. В нашей лаборатории НБО, кроме поиска частых мутаций мтДНК и анализа отдельных генов МБ, проводится полное секвенирование мтДНК, а также используется NGS-панель ядерных генов МБ (62 гена). Если ДНК-диагностика МБ с митохондриальным наследованием (см. раздел 1.2) требует особых подходов, то при МБ с ядерным наследованием (см. раздел 1.3) она не имеет общих отличий и проводится как при других менделирующих болезнях. То же относится к МГК семей. Алгоритм клинико-лабораторной диагностики МБ представлен в приложении 1.

Эффективных методов *лечения* МБ нет, существующие подходы направлены лишь на облегчение состояния больных и замедление прогрессирования. Широко назначаются препараты, уменьшающие энергетический дефицит: коэнзим Q10, L-карнитин (левокарнитин), витамины и некоторые другие. Предложены ориентировочные схемы лечения с широким диапазоном доз, которые подбирают индивидуально при общем принципе высоких дозировок. Такие рекомендации размещены, например, на сайте Фонда митохондриальных болезней United Mitochondrial Disease Foundation, www.umdf.org (приложение 2), и в ряде публикаций (Rodriguez et al., 2007; Bindoff et al., 2012; Pfeiffer et al., 2013; Mancuso et al., 2013; DiMauro & Hirano, 2015). Однако отношение к «митохондриальным» препаратам неоднозначно. Эти средства, большинство которых являются биологически активными добавками, назначают в основном традиционно, эмпирически: доказательных свидетельств их положительного влияния, а также отсутствия побочных эффектов высоких доз мало, что отчасти связано с трудностью подбора групп для контролируемых испытаний (Kerr, 2013; Parikh et al., 2014; Thorburn & Rahman, 2014; Camp et al., 2016). Недаром препараты, приведенные в приложении 2, осторожно обозначены как «потенциально полезные». По согласованному мнению Североамериканского общества МБ, коэнзим Q10 показан большинству больных с МБ (не только при его первичном дефиците), а L-карнитин — лишь при подтвержденной недостаточности карнитина под контролем в процессе лечения; достаточно широко могут назначаться α -липоевая кислота и рибофлавин, тогда как применение препаратов фолиевой кислоты можно рассматривать только в случаях с подтвержденной недостаточностью фолатов в ЦНС, а также при МБ с доказанной ролью этой недостаточности в патогенезе (Bindoff et al., 2012). Рекомендации других профессиональных ассоциаций имеют некоторые отличия (Camp et al., 2016).

Ряд препаратов, влияющих на дыхательную цепь митохондрий, противопоказан при МБ или, по крайней мере, должен назначаться с осторожностью. Это вальпроаты, некоторые антибиотики (аминогликозиды, эритромицин), статины. Больным с МБ особенно важно исключить курение и употребление алкоголя. В зависимости от конкретных симптомов проводится симптоматическое лечение, включая хирургическую коррекцию птоза, удаление катаракты, кохлеарную имплантацию при глухоте и т.д.

Схему комплексного наблюдения, предложенную Mancuso и соавт. (2013) для больных с синдромом MERRF (см. раздел 1.2.1.3), можно распространить и на ряд других МБ.

Активно ведутся разносторонние разработки новых методов терапии (Viscomi et al., 2015).

1.2. БОЛЕЗНИ С МИТОХОНДРИАЛЬНЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ

Эти МБ, в свою очередь, подразделяют на две группы по типу мутаций: а) с точечными мутациями; б) с крупными [1100–10 000 пар нуклеотидов (п.н.)] делециями и дупликациями мтДНК.

В первую группу входят АЗН Лебера, «классические» митохондриальные энцефаломиопатии — синдромы MELAS, MERRF и NARP, часть случаев синдрома Ли (эта гетерогенная болезнь имеет и моногенные формы), а также разнообразные смешанные и атипичные фенотипы, которые трудно отнести к определенной форме. Для каждой из нозологически очерченных митохондриальных энцефаломиопатий есть частые, наиболее характерные мутации, но те же мутации могут вызывать другие фенотипы.

Вторая группа включает синдром Кирнса—Сейра, часть случаев ПНО и синдром Пирсона (раннее тяжелое поражение костного мозга с панцитопенией); есть редкие случаи синдрома Ли с мутациями этого типа.

Все перечисленные болезни, кроме синдрома Пирсона, в той или иной мере связаны с юношеским и взрослым возрастом.

Эпидемиологические данные о митохондриально наследуемых МБ у взрослых немногочисленны. На северо-востоке Англии минимальная распространенность МБ с мутациями мтДНК и клиническими проявлениями составила у лиц работоспособного возраста (женщин от 16 до 60 и мужчин до 65 лет) 9,18/100 тыс. (Schafer et al., 2008), у взрослых в северной Финляндии — не более 1,5/100 тыс. (Remes et al., 2005).

Мутации мтДНК очень многочисленны: на 2016 г. зарегистрировано около 250 точечных мутаций и примерно столько же крупных перестроек (<http://mitomap.org/MITOMAP>). Наряду с частыми, мажорными есть многочисленные редкие мутации. Поиск точечных мутаций проводят стандартными методами полимеразной цепной реакции

(ПЦР) — полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Для поиска крупных делеций применяют блоттинг по Саузерну и ПЦР протяженных участков мтДНК (Long PCR); оба метода имеют преимущества и недостатки. Все более широкое распространение, в том числе в лаборатории НБО МГНЦ, получает высокоинформативное секвенирование мтДНК. Надо отметить, что при обнаружении ранее не описанных изменений мтДНК доказательство их патогенности бывает особенно сложным, требующим ряда дополнительных исследований, тем более что наряду с мутациями описаны многочисленные полиморфные варианты мтДНК.

Одна из важнейших молекулярно-генетических особенностей МБ с митохондриальным наследованием — феномен *гетероплазмии*. Мутации мтДНК могут обнаруживаться в состоянии гомоплазмии (наличие только мутантной мтДНК) или гетероплазмии (сочетание мутантной и нормальной мтДНК). Соотношение двух популяций мтДНК, в значительной мере определяющее фенотип, варьирует индивидуально (в том числе внутрисемейно) и в разных тканях одного больного. Так, мутация, отсутствующая в клетках крови, может обнаруживаться в кожных фибробластах, слюне, волосяных фолликулах, эпителиальных клетках мочевого осадка и особенно в скелетных мышцах, поэтому поиск мутаций в крови бывает недостаточным. Эпителиальные клетки мочевого пузыря, прилежащие к его мышечной стенке, косвенно отражают состояние мышечной ткани и часто служат наиболее информативным биологическим материалом, доступным без биопсии.

МГК при болезнях с митохондриальным наследованием имеет принципиальные особенности. Если генетический прогноз для потомства мужчин — больных и членов семей — однозначно благоприятен, то оценка генетического риска для потомства больных женщин и здоровых родственниц, в частности матерей больных, затруднена из-за гетероплазмии и варьирующей пенетрантности мутаций, дородовая/доимплантационная ДНК-диагностика ненадежна и однозначно не рекомендуется. В МГНЦ ее не проводят.

В последние годы предлагаются альтернативные репродуктивные технологии с использованием женской донорской мтДНК. Это «зачатие от троих родителей», широко обсуждаемое в медицинской литературе (Amato et al., 2014; Mitalipov & Wolf, 2014; Hyslop et al., 2016) и недавно прозвучавшее в российских СМИ, предполагает экстракорпоральное оплодотворение с предварительным изъятием ядра из донорской яйцеклетки и имплантацией в нее ядра яйцеклетки будущей

матери. Такой подход, однако, сопряжен с рядом методических сложностей.

Неопределенность генетического риска касается МБ с точечными мутациями мтДНК (см. раздел 1.2.1), но не форм с крупными перестройками митохондриальных генов (см. раздел 1.2.2), имеющих низкий риск повтора в семьях.

В каталоге наследственных болезней OMIM (On-Line Mendelian Inheritance in Man) индексы МБ с митохондриальным наследованием начинаются с цифры 5.

1.2.1. Болезни с точечными мутациями митохондриальных генов

1.2.1.1. Атрофия зрительных нервов Лебера

АЗН Лебера (LHON, Leber hereditary optic neuropathy; OMIM 535000) — самая частая МБ и одна из распространенных нейроофтальмологических болезней, освещенная в отечественных публикациях (Соколова и др., 1990; Атаманов и др., 2001; Жаданов и др., 2001; Мосин и др., 2001; Володько и др., 2006; Брылев и др., 2010; Хлебникова, Дадали, 2014; Шеремет и др., 2014), в том числе наших (Захарова и др., 2003; Повалко и др., 2006; Руденская и др., 2004, 2013).

Кратко отметив основные характеристики, остановимся на редких вариантах с сопутствующими неврологическими расстройствами.

Болезнь описана немецким офтальмологом Теодором Лебером еще в 1871 г. Представления о ее генетике менялись. Давно отмечено наследование по женской линии, предполагали X-сцепленное наследование; *митохондриальная природа* доказана в конце 1980-х годов, когда обнаружили первую мутацию мтДНК, связанную с АЗН Лебера. Вскоре была установлена связь подавляющего большинства случаев (>95%) с тремя мутациями мтДНК дыхательного комплекса I: наиболее частой m.11778G>A, второй по частоте m.3460G>A и более редкой m.14484T>C; менее 5% приходится на различные редкие мутации. Все мутации, особенно m.11778G>A, имеют неполную пенетрантность, гораздо более низкую у женщин: женщины болеют много реже мужчин, а заболевают в среднем значительно позже. В родословных нередки «пропуски» случаев, особенно у женщин, ряд родословных без больных женщин действительно имитирует X-сцепленное наследование, как в ряде наших наблюдений (пример — рис. 1). Причины разной

подверженности полов не выяснены. Большинство несемейных случаев обусловлены неполной пенетрантностью. Гетероплазмия наблюдается реже, чем при других МБ: в 12–15% случаев. Считается, что клиническая картина проявляется при степени гетероплазмии в клетках крови не менее 70%, но описаны манифестные случаи с меньшим клонном мутантной мтДНК (например, у одной из наших больных — 40%). Анализ ДНК — информативный и единственный диагностический метод: уровень лактата в крови и исследование мышечной ткани непоказательны, а клиническая диагностика, особенно в несемейных случаях, затруднена наличием фенокопий. Мутации обнаруживаются в клетках крови, исследование других тканей в практической ДНК-диагностике АЗН Лебера не требуется.

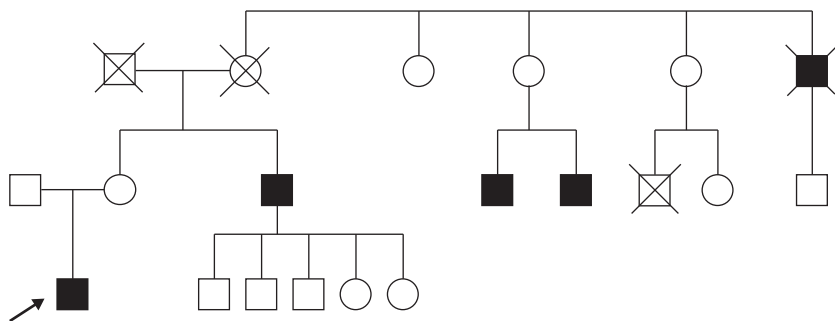


Рис. 1. Родословная семьи Кр. Диагноз: атрофия зрительных нервов Лебера; имитация X-сцепленного наследования

Болезнь распространена повсеместно. В Великобритании, Финляндии, Голландии *частота* составляет 1:30 000–1:50 000 (Man et al., 2003; Spruijt et al., 2006; Puomila et al., 2007). По данным популяционного исследования в северо-восточной Англии, выявившего 48 взрослых с клиническими проявлениями и типичными мутациями, распространенность во взрослом населении составила 3,13/100 тыс. (Schaefer et al., 2008).

Наша группа наблюдений включает около 140 неродственных семей, что составляет более трети случаев МБ, верифицированных в лаборатории НБО (Захарова, 2012). Соотношение частых мутаций в нашей группе семей согласуется со среднеевропейскими данными. Выявлены несколько случаев с редкими мутациями, один из них — при секвенировании мтДНК после исключения частых мутаций.

Клиническая картина «классической» формы достаточно однотипна: острая или подострая резкая потеря зрения с картиной ретробульбар-

ного неврита на первом этапе с последующим исходом в АЗН; обычно она необратима, но в части случаев наблюдается спонтанное частичное и — очень редко — полное восстановление зрения. Возраст начала широко варьирует, типична манифестация в подростковом или молодом возрасте, особенно у мужчин: молодые мужчины — основной контингент больных. Однако у обоих полов манифестация может быть поздней, так, из 250 больных у 20 (15 мужчин и 5 женщин) болезнь началась позже 50 лет (Dimitriadis et al., 2014). В отличие от большинства МБ, многосимптомность и многосистемность поражения нетипичны: чаще страдает только зрительный нерв. Вместе с тем, у части больных имеются другие симптомы, в основном неврологические: тремор и спастичность, гораздо реже атаксия, миоклонии, эпилепсия, паркинсонизм и их сочетания; в ряде случаев при МРТ выявляют очаговое поражение белого вещества, затрудняющее дифференциальную диагностику с рассеянным склерозом (диагностические критерии рассеянного склероза — самой частой «маски» ряда нейрометаболических болезней юношеского и взрослого возраста — приведены в приложении 3). Острый или подострый ретробульбарный неврит в молодом возрасте сходен с рассеянным склерозом и сам по себе. Рассеянный склероз был первым диагнозом во многих наших наблюдениях, даже с семейной отягощенностью, которая недоучитывалась. Спонтанное улучшение зрения у некоторых больных «имитирует» течение рассеянного склероза или неврита зрительного нерва (Hsu et al., 2014; Weisfeld-Adams et al., 2015). У 30% больных нашей группы, кроме нарушений зрения, имелись легкие неврологические симптомы: гиперрефлексия, тремор и др., практически не влиявшие на состояние и чаще не звучавшие в жалобах, но усугублявшие сходство с рассеянным склерозом в начале болезни (Руденская и др., 2004; Повалко, 2006).

АЗН Лебера с субклиническими или легкими неврологическими симптомами, частота которых, по некоторым данным, достигает 45–60% (Nikoskelainen et al., 1995; Chalmers & Harding, 1996), укладывается в рамки «обычной». Гораздо реже встречается *«АЗН Лебера плюс»* — с выраженными сопутствующими расстройствами.

Прежде всего это форма, называемая болезнью Хардинг (по имени описавшей ее английской исследовательницы А. Harding) или *«АЗН Лебера–рассеянный склероз»* (Pfeffer et al., 2013). Она особенно типична для женщин европеоидной расы с мутацией m.11778G>A (Harding et al., 1992; Parry-Jones et al., 2008; Palace, 2009; Pfeffer et al., 2013), но описана также у лиц другой расовой принадлежности, у мужчин

и при двух других основных мутациях (Olsen et al., 1995; Bhatti & Newman, 1999; Buchmann et al., 2002; Kovacs et al., 2005; La Russa et al., 2011; McClelland, 2011; Perez et al., 2009; Pfeffer et al., 2013). В поисках причины этой формы рассматривали независимое сочетание двух болезней, но ее частота, во много раз превышающая вероятность случайного совпадения, наличие семейных случаев и связь с определенной мутацией опровергают такое предположение. Pfeffer и соавт. (2013) проанализировали 12 больных с фенотипом «АЗН Лебера—рассеянный склероз» из 11 английских семей. У единственного в группе мужчины и 8 женщин имела мутация $m.11778G>A$, у 2 женщин (матери и дочери) — $m.3460G>A$, у одной — $m.14484T>C$. Возраст начала варьировал от 18 до 37 лет и у большинства пришелся на 3-е десятилетие. При МРТ у всех выявлены множественные очаги демиелинизации в головном мозге, в части случаев также в шейном отделе спинного мозга. Помимо семьи с мутацией $m.3460G>A$, семейными были 5 случаев с мутацией $m.11778G>A$, в двух из них больные родственники имели диагноз «АЗН Лебера», в двух — «рассеянный склероз», в одной семье у матери пробанда диагностировали рассеянный склероз, у брата — АЗН Лебера. Действительно, «обычная» и имитирующая рассеянный склероз формы могут сочетаться внутрисемейно, соотношение симптомов у родственников варьирует. Помимо сходных с рассеянным склерозом симптомов и изменений МРТ, нередко наблюдается ремиттирующее течение, в частности нарушений зрения (Kovacs et al., 2005); в отличие от типичной АЗН Лебера, возможны «воспалительные» изменения и олигоклональные иммуноглобулины в ЦСЖ (Pfeffer et al., 2013). Как при рассеянном склерозе, течение варьирует и может быть очень тяжелым (Kovacs et al., 2005). Matthews и соавт. (2014) провели сравнительный анализ МРТ 30 больных с рассеянным склерозом, 31 с «обычной» АЗН Лебера и 11 с фенотипом «АЗН Лебера—рассеянный склероз» (3 эксперта работали вслепую, слепым методом): все больные третьей подгруппы имели МРТ-картину, неотличимую от рассеянного склероза; при «обычной» АЗН Лебера поражение белого вещества найдено у 26% больных, у части (только женщин) тоже сходное с рассеянным склерозом. Авторы считают общим патофизиологическим механизмом поражения белого вещества митохондриальную дисфункцию, а также отмечают, что женский пол при АЗН Лебера предрасполагает к формированию как фенотипа «АЗН Лебера—рассеянный склероз», так и АЗН Лебера с близкими к рассеянному склерозу изменениями МРТ без его неврологических симптомов.

Приводим *наше наблюдение* формы «АЗН Лебера—рассеянный склероз» в семье Ск. (Иткис и др., 2011).

Родословная *семьи Ск.* представлена на рис. 2. У пробанда, женщины 28 лет, направленной в МГНЦ для дифференциальной диагностики между рассеянным склерозом и наследственной спастической параплегией, с 26 лет отмечались нарастающие трудности ходьбы, преходящие онемение и слабость левой кисти, головные боли и головокружение. У 52-летней матери в 31 год развилась АЗН с быстрым исходом в практическую слепоту (*visus* 0,005–0,01), с 36 лет присоединились прогрессирующий спастический парапарез с утротой ходьбы, недержание мочи; диагностировали рассеянный склероз, МРТ не проводили. У бабушки 71 года с 54 лет умеренно снижено зрение без явных неврологических расстройств; диагноз: частичная нисходящая АЗН. При осмотре пробанда отмечены легкая слабость левой кисти, оживление рефлексов с рук, выраженный нижний спастический парапарез с гиперрефлексией, патологическими стопными знаками и клонусом стоп, спастико-атактическая (с преобладанием спастичности) походка, отсутствие брюшных рефлексов; зрение сохранно, глазное дно не изменено. МРТ: небольшие очаги демиелинизации, больше в области скорлупы слева (рис. 3). С учетом семейного анамнеза была предположена АЗН Лебера, несмотря на сохранность зрения у пробанда. При анализе ДНК у трех больных женщин и у дочери пробанда 4 лет найдена мутация *m.11778G>A* в состоянии гомоплазии. Найдена также замена *m.3796A>G*, ранее описанная при болезни ЦНС с дистонией и спастичностью (Simon et al., 2003), в данном случае можно предполагать

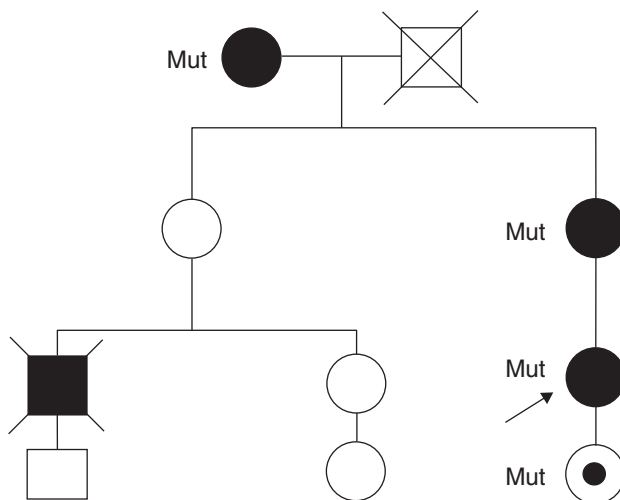


Рис. 2. Родословная семьи Ск. Диагноз: «атрофия зрительных нервов Лебера—рассеянный склероз»

ее модифицирующее действие. На момент обследования других больных в семье не было, но через год выраженная АЗН развилась у двоюродного брата 29 лет, вскоре погибшего (несчастный случай на фоне злоупотребления алкоголем), данных о его неврологическом статусе нет. Спустя 4 года зрение у пробанда, по заочным сведениям, оставалось нормальным.

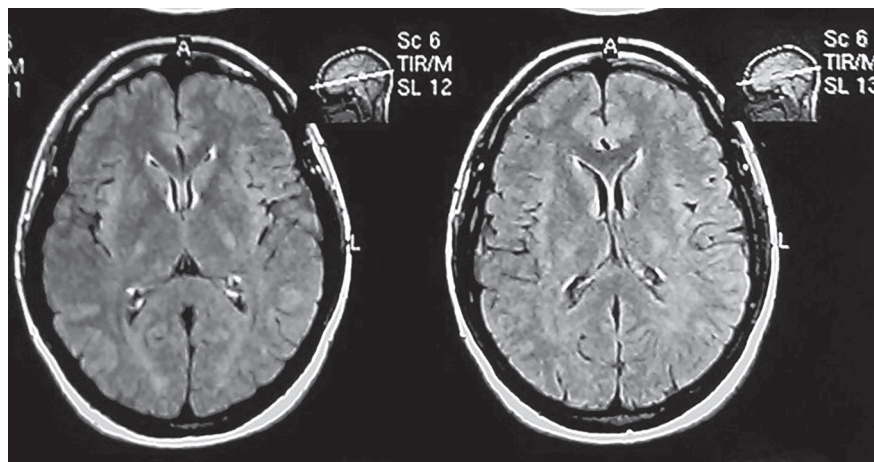


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма больной Ск. Диагноз: «атрофия зрительных нервов Лебера—рассеянный склероз»

Особенности наблюдения — высокая пенетрантность мутации *m.11778G>A* у женщин (указывающая на значительный риск болезни в будущем у ребенка), внутрисемейное разнообразие, выраженность неврологических симптомов у пробанда и матери и особенно — отсутствие АЗН у пробанда, по крайней мере, через 6 лет после начала двигательных расстройств. Такое течение является редкостью, но описано: из 12 больных с фенотипом «АЗН Лебера—рассеянный склероз» у 9 расстройства зрения были первым симптомом, но у одной развились через 8 лет после появившихся в 27 лет нарушений походки, у другой — на 3 года позже расстройств чувствительности, у третьей, имевшей неврологические симптомы с 27 лет, зрение при обследовании было нормальным (Pfeffer et al., 2013).

Фенотипы, сходные с рассеянным склерозом, наблюдались не только при «леберовских» мутациях мтДНК. Например, у 44-летнего мужчины с клинико-лабораторными признаками рассеянного склероза была найдена ранее не описанная мутация мтДНК: крупная делеция,

вовлекающая субъединицы 2 и 3 комплексов I и IV дыхательной цепи; известна связь этих участков с ПНО и миопатией, но данный больной имел другую картину (Slee et al., 2011). У женщины, с 16 лет имевшей диагноз рассеянного склероза, лишь в 30 лет диагностировали тяжелую недифференцированную МБ, когда этот диагноз установили у матери с более типичными признаками МБ (Finsterer et al., 2012).

Сходство некоторых МБ с рассеянным склерозом — не поверхностное. Рассеянный склероз сейчас рассматривается не только как аутоиммунная демиелинизация, но и как нейродегенерация, одним из важнейших патогенетических механизмов которой является митохондриальная дисфункция (Mao & Reddy, 2010; Su et al., 2013; Mahad et al., 2015): доказана роль митохондрий в аксональной дегенерации (Van Horssen et al., 2012), развитии церебральной атрофии (Campbell et al., 2011) и других звеньях патогенеза рассеянного склероза. Вместе с тем накопления «леберовских» и других мутаций мтДНК у больных рассеянным склерозом не находят.

Лечение, проводимое при рассеянном склерозе, при фенотипе «АЗН Лебера–рассеянный склероз» не только не показано, ряд препаратов токсичен для больных МБ. Однако некоторые авторы предлагают не отказываться даже от иммуномодуляторов (Perez et al., 2009).

Помимо спиноцереbellарной атаксии при форме «АЗН Лебера–рассеянный склероз», описано несколько случаев *АЗН Лебера с цереbellарной атаксией* как основным сопутствующим признаком (Funukawa et al., 1995; Nikoskelainen et al., 1995; Nakaso et al., 2012). У 37-летнего японца в начале 2-го десятилетия жизни появились расстройства зрения, типичные для АЗН Лебера, и выраженная мозжечковая атаксия; имелись легкие когнитивные нарушения; при МРТ выявлена оливодендрогенная дегенерация. Мать и дядя страдали АЗН Лебера без неврологических расстройств, при МРТ у матери отмечена легкая атрофия моста и мозжечка без вовлечения олив. Анализ ДНК выявил гетероплазмию по мутации m.11778G>A (92% у пробанда, 70% у матери), а также гомоплазмию по мутации m.3394T>C субъединицы ND1; дядя не обследован. Мутация m.3394T>C описана при АЗН Лебера как вторичная (в сочетании с основными) и при других фенотипах: диабете, энцефаломиопатии, аритмии. В данном случае предположено модифицирующее влияние этой мутации (хотя она есть и у матери без атаксии), также не исключена роль разного уровня гетероплазмии у пробанда и матери (Nakaso et al., 2012).

Миоклонии, типичные для ряда других МБ, при АЗН Лебера редки. Carelli и соавт. (2001) наблюдали два случая с мутацией m.11778G>A.

У 19-летнего больного без семейной отягощенности в 18 лет одновременно с типичными нарушениями зрения развились выраженные генерализованные миоклонии без провоцирующих факторов и без эпилептической активности при электроэнцефалографии (ЭЭГ). МРТ выявила одностороннее поражение зрительного тракта и гипоталамуса; мутация найдена в состоянии гетероплазмии с существенным преобладанием мутантного клона; через год после начала лечения идебеноном (препарат коэнзима Q) зрение не улучшилось, но отмечены нормализация картины МРТ, уменьшение частоты и выраженности миоклоний. Второе наблюдение касается 45-летнего мужчины, чья старшая сестра имела диагноз рассеянного склероза; появившиеся после 40 лет расстройства зрения и миоклонии были гораздо менее выраженными, чем у первого больного, имелись также расстройства глубокой чувствительности и очаговые изменения белого вещества при МРТ; мутация обнаружена в состоянии гомоплазмии. В двух семьях с разными мутациями (m.11778G>A и m.3460G>A) у всех 5 больных и носителя мутации с сохраненным зрением наблюдались миоклонии, очевидно, коркового происхождения, без эпилептической активности при ЭЭГ; у родственников без мутаций миоклоний не было; в обеих семьях имелись случаи мигрени и болезней сердца, в семье с мутацией m.11778G>A — мышечные крампи и расстройства психики (La Morgia et al., 2008).

Особой клинико-генетической формой является **АЗН Лебера с дистонией** (OMIM 500001). Впервые она была описана в латиноамериканской семье с 23 больными, из которых 8 страдали АЗН Лебера, начинавшейся в молодом или взрослом возрасте, 14 — ранней прогрессирующей дистонией с двусторонним стриарным некрозом при компьютерной томографии (КТ), у одной больной сочетались оба синдрома (Novotny et al., 1986). Позже в семье обнаружили мутацию мтДНК m.14459G>A субъединицы ND6 в состоянии гетероплазмии, приближающейся к гомоплазмии в нисходящих поколениях (Jun et al., 1994). В дальнейшем АЗН Лебера с дистонией, связанная с этой мутацией, была описана в семьях разной этнической принадлежности: европейских (Shoffner et al., 1995; Funalot et al., 2002; Gropman et al., 2004; Tarnopolsky et al., 2004); афроамериканской (Shoffner et al., 1995), японской (Watanabe et al., 2006), корейской (Kim et al., 2010). Неравномерное поражение полов не прослеживается. Из 8 наблюдений (включая первое) — 5 семейных, во всех имелась та или иная степень внутрисемейного разнообразия. Из 26 членов 8 семей, у которых нашли

мутацию, 12 имели фенотип изолированной дистонии, 3 — «чистой» АЗН Лебера, 6 — сочетанный, 5 были бессимптомными носителями мутации (возраст ряда больных и носителей не позволяет исключить трансформацию фенотипа со временем). Поражение базальных ганглиев при МРТ выявлено у всех обследованных больных с «чистой» дистонией и АЗН с дистонией, а также у одной больной с «чистой» патологией зрения. Возраст начала дистонии колебался от 2 до 8 лет, АЗН — от 18 до 40 лет. В 3 случаях, кроме дистонии, отмечены спастичность, в одном — атаксия и тугоухость, у 3 детей — негрубая задержка умственного развития. У двух японских больных АЗН и дистония сочетались с низкорослостью и деменцией; в этой семье, кроме мутации m.14459G>A, имелась мутация m.3203A>G, которая могла оказывать модифицирующее влияние (Watanabe et al., 2006). Большинство больных имели нормальный интеллект. Группы больных с гомоплазмией (17) и гетероплазмией (9) по ряду признаков, в частности возрасту начала, не различались; при фенотипе «чистой» дистонии преобладала гомоплазмия, но трое бессимптомных носителей тоже имели мутацию в состоянии гомоплазмии.

Приводим *наблюдение*.

Больная О. обратилась в МГНЦ в 28 лет. Наследственность неотягощена, мать и сестра здоровы, детей нет. Двигательные нарушения — с 5 лет: начав заниматься танцами, не могла прыгать на левой ноге; с 6 лет появились напряжение и дистонические гиперкинезы в левых ноге и руке, затем в правых (гораздо менее выраженные); изменилась походка, с 10 лет нечеткость речи. Болезнь медленно прогрессирует. Препараты L-ДОФА неэффективны, суточных колебаний дистонии нет. Больная работает (на компьютере — правой рукой), в последние годы ходит вне дома с сопровождающим из-за неуверенности, страха. Зрение в норме. Соматически здорова. Исключена гепатолентикулярная дегенерация. При неоднократных КТ и МРТ выявлены изменения подкорковых ядер: картина стриарного некроза (рис. 4); МБ (без конкретной нозологической формы) заподозрили по МРТ-картине в НИИ нейрохирургии им. Бурденко. При осмотре: общая гипотрофия, изменения в неврологическом статусе — негрубые орорфациальная дискинезия и дизартрия, дистония конечностей S>D и аксиальных мышц, дистонические осанка и походка; интеллект сохранный. Клинически были исключены торсионная дистония и ряд НБО с синдромом дистонии. Уровень лактата в крови в норме; не найдены частые мутации мтДНК. Затем был проведен целенаправленный поиск мутации m.14459G>A, обнаруженной в клетках крови в состоянии гетероплазмии. Таким образом, диагностирована АЗН Лебера с дистонией, фенотип «чистой» ранней дистонии. Поскольку АЗН может присоединиться позже, больной рекомендовали наблюдение офтальмолога. Женщина не планировала деторождение, но выясняла прогноз потомства здоровой сестры. Узнав о неоднозначном прогнозе при любом

результате ДНК-диагностики у сестры и матери, семья воздержалась от этих исследований. В НИИ нейрохирургии больной была проведена стереотаксическая деструкция подкорковых ядер с явным эффектом. Через 3 года: зрение в норме; эффект операции сохраняется; получает курсы инъекций диспорта (препарат ботулотоксина).

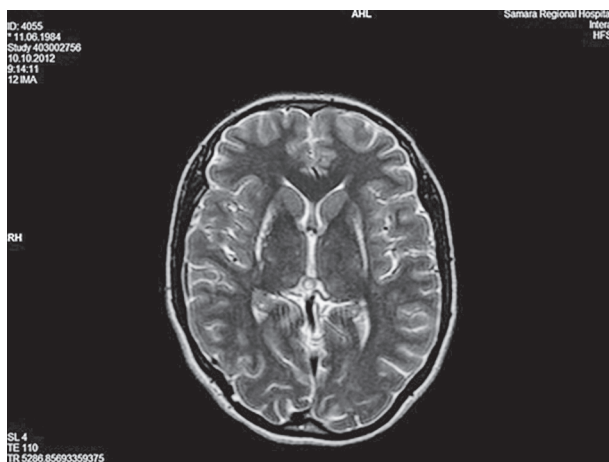


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма больной О. Диагноз: атрофия зрительных нервов Лебера с дистонией

Таким образом, АЗН Лебера с дистонией надо учитывать в дифференциальной диагностике дистонических синдромов с изменениями МРТ, даже без собственно АЗН.

Описания АЗН Лебера с дистонией при «нелеберовских» мутациях мтДНК единичны. В семье с мутацией m.3697G>A, ранее описанной при синдроме MELAS, у 35-летней сестры была картина АЗН Лебера с легкими изменениями МРТ, сходными с рассеянным склерозом, у 27-летнего брата — ранняя прогрессирующая дистония с поражением базальных ганглиев при МРТ и умственная отсталость (Spruit et al., 2007). В большой китайской семье с ранее не описанной мутацией m.10197G>A у 6 больных имела место варьирующая по тяжести дистония с АЗН, у 9 — чистая АЗН Лебера (Wang et al., 2009).

Примером АЗН Лебера с другими неврологическими симптомами и «нелеберовской» мутацией является несемейное наблюдение Caporali и соавт. (2013). У больного в 31 год развилась картина АЗН Лебера с почти полной потерей зрения, предполагали аутоиммунное заболевание, получал глюкокортикоиды без эффекта. С 33 лет отмечал преходящий звон в ушах. При обследовании в 35 лет в неврологическом статусе

отмечены только гиперрефлексия и легкий тремор, при МРТ найдены двусторонние очаги в стволе мозга. После исключения «леберовских» мутаций провели секвенирование мтДНК, выявившее мутацию m.3890G>A с разной степенью гетероплазмы в исследованных тканях: 98% в мышцах, 70% в клетках мочевого осадка, около 40% в клетках крови и кожных фибробластах; мутация была обнаружена у здоровой матери (гетероплазмия 40% в осадке мочи, менее 5% в клетках крови) и отсутствовала у ее родственников. Эта мутация в состоянии гетероплазмы ранее описана у девочки с тяжелой младенческой болезнью Ли, умершей в 3 года (Moslemi et al., 2008). Общий клинический признак столь разных случаев — очаговое поражение ствола.

Таким образом, неврологические симптомы, в частности двигательные расстройства, не противоречат диагнозу АЗН Лебера. С другой стороны, отсутствие типичных мутаций при картине АЗН Лебера не исключает диагноз и требует секвенирования мтДНК или исследования с NGS-панелью; в нашей лаборатории редкая мутация у больного с АЗН Лебера была выявлена при секвенировании мтДНК.

Атипичным является еще одно *наблюдение*.

Пробанд Ст., женщина 25 лет с неотягощенной наследственностью, была направлена в лабораторию НБО МГНЦ для исключения синдрома MELAS. Беспокоили частые головные боли (немигренозные), в 24 года — бессудорожный эпизод потери сознания с последующей дезориентацией, при МРТ выявлены очаговые изменения белого вещества; уровень лактата в крови в норме. Мутации мтДНК, типичные для MELAS, не были найдены, другое обследование не проводилось. В дальнейшем головные боли значительно уменьшились, новых жалоб не появилось, картина повторной МРТ была прежней, женщина считала себя здоровой, в 27 лет забеременела. В этот период лаборатория провела поиск частых мутаций мтДНК, включая «леберовские», методом MLPA у ранее обследованных больных с неподтвержденным подозрением на МБ. У пробанда, а при обследовании семьи также у здоровых матери 58 лет, сестры 34 лет и ее двоих детей была найдена мутация m.11778G>A в состоянии гомоплазмы. Обнаружение мутации явилось неожиданной находкой. При офтальмологическом осмотре отмечена легкая ангиопатия сетчатки, не являющаяся признаком АЗН Лебера. Клинический прогноз у пробанда и генетический прогноз у плода были неопределенными, хотя низкая пенетрантность мутации в семье позволяла надеяться на благоприятный прогноз. Узнав о неинформативности пренатальной диагностики, женщина сохранила беременность, родила здорового ребенка. По сведениям через 4 года: нарушений зрения и других новых жалоб ни у кого из обследованных нет, пробанд родила второго ребенка. Связь имевшихся неврологических симптомов и изменений МРТ с мутацией вероятна, но не доказана. Носительство мутации, имеющей низкую пенетрантность, особенно у женщин, может не проявиться до конца жизни, но семья требует офтальмологического и неврологического наблюдения.

Дифференциальную диагностику АЗН Лебера проводят с широким кругом неврологических и офтальмологических болезней. Кроме рассеянного склероза с ретробульбарным невритом это опухоли мозга и другие компрессионные поражения зрительного нерва, воспалительные процессы (прежде всего оптикохиазмальный арахноидит), токсические и алиментарные нейропатии зрительного нерва, другие наследственные АЗН, в частности АЗН 1-го типа (см. раздел. 1.3.8). В пожилом возрасте велика вероятность ишемической нейропатии и глаукомы, что нередко затрудняет диагностику даже семейных случаев (Man et al., 2003). При АЗН Лебера с неврологическими симптомами дифференциально-диагностический спектр расширяется в зависимости от характера этих симптомов.

Специфичного *лечения* нет, но перспективы генной терапии обсуждаются. Есть положительные результаты ведущихся с 2007 г. испытаний генной терапии другой наследственной болезни глаз — врожденного амавроза Лебера, вызванного мутациями гена *RPE65* (Иллариошкин, 2017; Gwerman-Thibault et al., 2014); предполагают, что такой подход можно использовать и при другой патологии зрения, прежде всего — АЗН Лебера.

МГК проводится как при ряде других МБ с митохондриальным наследованием. Основной контингент больных — молодые мужчины, информация о благоприятном прогнозе для их потомства очень важна для семей.

1.2.1.2. Синдром MELAS

MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes; митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные состояния; OMIM 540000) — самая частая митохондриальная энцефаломиопатия и вторая по частоте (после АЗН Лебера) МБ с митохондриальным наследованием. Акроним введен Pavlakis и соавт. (1984), описавшими двух неродственных больных с характерным симптомокомплексом.

Молекулярно-генетическая природа MELAS — мутации генов транспортной рибонуклеиновой кислоты (тРНК) митохондрий. При этих мутациях изменяется конформация тРНК и нарушается трансляция, очевидно, на рибосомном уровне. Молекулярная основа MELAS выяснена двумя независимыми группами японских исследователей: Goto и соавт. (1990) обнаружили мутацию m.3243A>G в митохондриальном гене лейциновой тРНК *MTTLeu1* у 26 из 30 неродственных больных с фенотипом MELAS и у одного из 25 с ПНО; Kobayashi et al. (1990) описали один случай MELAS с этой мутацией. Уже через 2 года было

обобщено 69 верифицированных наблюдений (Hirano и соавт., 1992). С мутацией m.3243A>G связано около 80% случаев (Di Mauro & Hirano, 2013; Wang & Le, 2015). Редкие причины MELAS — другие мутации того же гена *MTTLeu1*, мутации генов тРНК других аминокислот и ряд других митохондриальных генов; относительно чаще встречаются мутации m.3271T>C гена *MTTLeu1* и m.13513G>A гена *MTND5* (DiMauro & Hirano, 2013; Malfatti et al., 2013; OMIM). В свою очередь, мутация m.3243A>G кроме MELAS и комбинированных MELAS-подобных фенотипов может вызывать другие фенотипы: MERRF, диабет с глухотой и без глухоты, изолированную глухоту, ПНО, кардиомиопатию (Manwaring et al., 2007; Brackmann et al., 2012; Nesbitt et al., 2013). Это демонстрирует нередкое «пересечение» фенотипов и условность их четкого разграничения.

При МБ возможно сочетание двух и более мутаций мтДНК; в группе таких наблюдений, кроме преобладающих случаев ПНО, были два случая с картиной MELAS: больные 48 и 42 лет имели генотипы m.3243A>G/m.185A>G/m.189A>G и m.3243A>G/m.185A>G (Zsurka et al., 2007).

Часто наблюдается гетероплазмия. Для обнаружения мутации m.3243A>G особенно информативно исследование осадка мочи (McDonnell et al., 2004; Shanske et al., 2004). Если при типичной картине MELAS мутация не выявляется в крови и осадке мочи, рекомендуют мышечную биопсию. При отсутствии этой мутации в доступных тканях проводят поиск относительно частых мутаций либо сразу используют NGS-панель или секвенирование мтДНК (DiMauro & Hirano, 2013).

Четкой связи фенотипа с мутацией нет, при всех мутациях фенотип определяется в основном гетероплазмией, распределением мутантной мтДНК в разных тканях и пороговым эффектом — чувствительностью каждой ткани к нарушению энергетического метаболизма; вероятна также роль модификаторов (DiMauro & Hirano, 2013).

В ряде популяционно-генетических исследований определяли **частоту** мутации m.3243A>G. В северной Финляндии минимальная частота была 16,3/100 тыс. (Majamaa et al., 1997), в Австралии оказалась необычно высокой: 236/100 тыс. (7 случаев, большинство с глухотой) (Manwaring et al., 2007). В северо-восточной Англии распространенность мутации у взрослых больных составила 3,65/1000 тыс. (56 случаев), а ее вклад в структуру всех выявленных случаев с мутациями мтДНК — 40%: даже выше, чем трех мутаций, ассоциированных с АЗН Лебера (Schaefer et al., 2008).

Клиническая картина MELAS многообразна. Типичный возраст начала — от детского (преимущественно) до 40 лет, но описаны молекулярно верифицированные случаи с началом в 50–60 лет (Kimata et al., 1998; Sharfstein et al., 1999; Apostolova et al., 2005; Kisanuki et al., 2006). В группе 87 больных распределение по возрасту начала было следующим: до 2 лет — 8%, 2–5 лет — 20%, 6–10 лет — 31%, 11–20 лет — 17%, 21–40 лет — 23%, старше 40 лет — 1% (Di Mauro & Hirano, 2013). Даже раннему началу предшествует период нормального психомоторного развития (иногда с задержкой роста). При начале в детстве начальными симптомами чаще бывают генерализованные тонико-клонические припадки, мигренозные головные боли, анорексия, рвота, реже — непереносимость физических нагрузок (признак, требующий целенаправленного выявления), проксимальная миопатия и др. По данным ретроспективного обследования 38 больных с началом MELAS во взрослом возрасте (24–40 лет), первые проявления разнообразны: глухота, когнитивные нарушения, нейропатия, инсультоподобные состояния, офтальмоплегия, сахарный диабет (Malfatti et al., 2013).

Инсультоподобные состояния — отличительный признак MELAS — проявляются сильной головной болью, рвотой, расстройством сознания, гемипарезом, корковой слепотой, другими очаговыми симптомами, могут развиваться на фоне эпилептического припадка или вне связи с ним. Патофизиология этих состояний полностью не выяснена, вклад в их сложный патогенез вносят митохондриальная ангиопатия, гиперемия, цитопатия, обусловленная митохондриальной дисфункцией и ведущая к энергетическому дефициту; вероятна также роль гипервозбудимости нейронов (Michelson & Ashwal, 2004; Testai & Gorelick, 2010; Ito et al., 2011). Ряд признаков инсультоподобных состояний, отличающих их от инфарктов мозга, обусловлен нарастающей энергетической недостаточностью мозга вследствие нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях. Характерны постепенное (в течение нескольких дней) нарастание очаговых симптомов и постепенное снижение уровня бодрствования, диссоциирующее с относительно негрубым очаговым неврологическим дефицитом, без вторичного стволового синдрома; у 2/3 больных в остром периоде развиваются генерализованные или фокальные припадки, не связанные с сосудистым очагом. Имеются симптомы энцефалопатии, предшествующие инсультоподобным состояниям или появляющиеся после них. Инсультоподобные состояния носят преходящий характер, но повторные эпизоды, иногда даже немногочисленные,

могут оставлять после себя стойкие очаговые симптомы и/или изменения МРТ. Полнота восстановления зависит от наличия или отсутствия некротических изменений мозга (Калашникова и др., 2010).

Еще один характерный признак MELAS — деменция. Часто развивается нейросенсорная глухота, усугубляющая психоневрологические расстройства. Очень характерен включенный в название лактат-ацидоз в крови и ЦСЖ. В мышечном биоптате, как правило, обнаруживают RRF или RBF, а COX-дефицитные волокна гораздо менее типичны, чем при других МБ.

Клинический диагноз основывается на следующих основных критериях: инсультоподобные состояния в возрасте до 40 лет (как правило), энцефалопатия с эпилепсией и/или деменцией, митохондриальная миопатия с лактат-ацидозом и/или RRF в мышцах; второстепенные критерии: нормальное раннее психомоторное развитие, головные боли, повторные рвоты (Di Mauro & Hirano, 2013).

Спектр возможных симптомов, однако, значительно шире (табл. 1).

Таблица 1. Частота признаков у 110 больных с синдромом MELAS (Di Mauro & Hirano, 2013)

Признаки/симптомы	% (n/N)
Особо частые	
Непереносимость нагрузок	100 (32/32)
Начало до 40 лет	99 (79/80)
Инсультоподобные состояния	99 (106/107)
Эпилепсия	96 (97/102)
RRF	95 (92/98)
Лактат-ацидоз	94 (94/101)
Нормальное раннее развитие	90 (56/62)
Деменция	90 (54/60)
Скелетная миопатия	89 (58/65)
Гемипарез	83 (57/69)
Низкорослость	82 (58/71)
Частые	
Гемианопсия	79 (42/53)
Головные боли	77 (41/53)
Рвоты, тошнота	77 (49/64)

Окончание табл. 1

Признаки/симптомы	% (n/N)
Начало до 20 лет	76 (61/80)
Глухота	75 (46/61)
Трудности учебы	60 (28/47)
Белок в ЦСЖ >45 мг/дл	52 917/36)
Кальцификаты базальных ганглиев	45 (24/53)
Семейная отягощенность	44 (37/54)
Миоклонии	38 (27/72)
Атаксия	33 (23/70)
Преходящие коматозные состояния	33 (23/70)
АЗН	20 (8/41)
Прочие	
Сердечная недостаточность	18 (9/51)
Пигментная дегенерация сетчатки	16 (10/64)
Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	14 (6/43)
ПНО	13 (9/68)
Атриовентрикулярная блокада	6 (3/47)
Сахарный диабет	5 (2/27)
Нефропатия	2 случая

Примечание. N — число случаев с указанным наличием/отсутствием данного признака.

Даже обширный перечень, приведенный в табл. 1, неполон. Нарушения психических функций не исчерпываются деменцией. Anglin и соавт. (2012) проанализировали их характер у 26 больных: выраженная депрессия (5), когнитивные нарушения (11), психоз (15), тревожность (6), синдром лобной деменции (3), личностные изменения (2). Расстройства психики у 5 неродственных больных 17–53 лет (4 с мутацией m.3243A>G, 1 с мутацией m.12706T>C) включали два случая депрессии (у одного больного — первый симптом болезни), три — когнитивных расстройств с эпизодами спутанного сознания и случай шизофреноподобного психоза (Magner et al., 2014).

Частой оказалась полинейропатия, в части случаев субклиническая, выявляемая только при электронейромиографии (ЭНМГ) (Karrpa et al., 2003; Kaufmann et al., 2006; Filosto et al., 2007; Mancuso et al., 2016).

Из 30 больных 10–60 лет с мутацией m.3243A>G ЭНМГ-признаки полинейропатии найдены у 23 (77%), у 15 (50%) она проявлялась клинически. Имелись все типы: чисто сенсорная (10), моторная (5), моторно-сенсорная (8), аксональная (12), демиелинизирующая (4), смешанная (7); преобладало поражение ног (Kaufmann et al., 2006).

Нередки кардиологические симптомы. Патология левого желудочка разной степени была выявлена у всех 8 обследованных взрослых больных с мутацией m.3243A>G, в отличие от 4 родственников — носителей мутации (Vydts et al., 2007). При обследовании 38 больных 36–55 лет с той же мутацией и началом MELAS в 24–40 лет у 18 выявлена гипертрофия и/или дисфункция левого желудочка, у 7 из них синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (синдром предвозбуждения желудочков), у 7 поражение проводящей системы сердца, у одного фибрилляция предсердий; одному больному была произведена трансплантация сердца; семеро перенесли жизнеугрожающие состояния, включая остановку сердца. За период наблюдения (в среднем 5 лет) умерли 11 больных, трое — от сердечной недостаточности. Тяжесть поражения сердца и характер осложнений не зависели от уровня гетероплазмии в крови и мочевом осадке и от выраженности RRF (Malfatti et al., 2013). Хотя патология сердца не принадлежит к основным признакам MELAS, по важности для прогноза она занимает второе место после поражения ЦНС; систематическое кардиологическое наблюдение — важная часть комплексного ведения больных.

Показана высокая частота вегетативных нарушений: методом анкетирования они выявлены у 80% (28/35) больных с частой мутацией и 62% (33/53) родственников — носителей мутации при 12% в контрольной группе (Parsons et al., 2010). Описаны желудочно-кишечные расстройства (Garcia-Velasco et al., 2003; Chang et al., 2004).

Комбинации и тяжесть симптомов широко варьируют, в том числе внутрисемейно (Sproule & Kaufmann, 2008).

При **нейровизуализации** часто находят кальцификаты базальных ганглиев (КТ при этом может быть более показательна, чем МРТ). Во время инсультоподобных состояний МРТ выявляет очаги усиления сигнала в режиме T2, чаще в задних отделах мозга, не совпадающие с зонами васкуляризации крупных сосудов (рис. 5). В динамике (на протяжении недель) можно видеть медленное распространение очагов (Iizuka et al., 2003). При диффузионно-взвешенной МРТ коэффициент диффузии повышен — в отличие от снижения при ишемическом инсульте (Kolb et al., 2003).

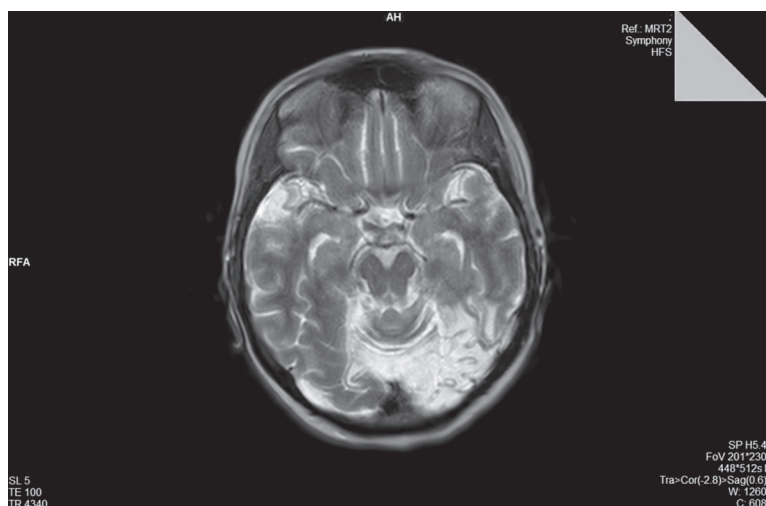


Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма при синдроме MELAS (на фоне инсультоподобного состояния)

Патоморфологическая картина мозга — спонгиозная энцефалопатия, особенно коры полушарий, атрофические и ишемические изменения (Sparaco et al., 1993; Sharfstein et al., 1999; Betts et al., 2006). Характерный, но не патогномоничный дополнительный морфологический маркер — избыток митохондрий в гладких мышцах и эндотелии внутримышечных сосудов, лучше выявляемый при окраске на сукцинатдегидрогеназу. При иммуногистохимическом исследовании часто (но не всегда) обнаруживают множественные парциальные нарушения ферментов дыхательной цепи, особенно комплексов I и IV (Di Mauro & Hirano, 2013).

В ЦСЖ может быть умеренно повышено содержание белка.

Течение — постепенно прогрессирующее, с обострениями (инсультоподобные состояния). Интересен анализ динамики у 85 членов 35 семей с мутацией m.3243A>G (31 — больные MELAS, 54 — бессимптомные носители) с использованием стандартизованных опросников и разносторонним обследованием. Возраст больных (4–71 год; средний 30 лет) и здоровых носителей (4–76 лет, средний 38 лет) и средний срок наблюдения ($3,8 \pm 2,2$ и $5,5 \pm 3,0$ года) были сходны. Наибольший срок наблюдения в группе больных составил 11 лет. Почти у 90% пациентов болезнь началась до 30 лет. За период наблюдения умер

21 больной в возрасте 10–82 лет (средний возраст смерти $34,5 \pm 19$ лет), 22% летальных случаев пришлось на больных до 18 лет; среди носителей умерли трое от других причин; по данным неврологического обследования и нейропсихологического тестирования состояние всех больных за период наблюдения ухудшилось, снизилась бытовая адаптация; средняя продолжительность жизни после появления очаговых неврологических симптомов составила 17 лет (Kaufmann et al., 2011). У 33 взрослых больных с мутацией m.3243A>G, наблюдавшихся в течение 3 лет, отмечены нарастание тугоухости, признаков кардиомиопатии и изменений ЭЭГ, ухудшение общего состояния (Majamaa-Voltti et al., 2006). В 5-летнем проспективном исследовании 96 японских больных наблюдалось быстрое прогрессирование: 20,8% умерли в среднем через 7,3 года после установления диагноза (Yatsuga et al., 2012).

Большинство наших наблюдений MELAS относятся к детскому возрасту. *Трое взрослых неродственных больных с диагнозом, верифицированным в нашей лаборатории, — пациенты ФГБНУ НЦ неврологии* (Смирнова и др., 2006; Калашникова и др., 2010).

У 32-летней женщины на протяжении нескольких месяцев возникали инсультоподобные эпизоды с судорогами; в юности были мигреноподобные головные боли, с 29 лет тугоухость; выявлены умеренный лактат-ацидоз 3,8 ммоль/л (норма до 2,2), RRF в мышечном биоптате (Смирнова и др., 2006).

Больная, 47 лет, с подросткового возраста страдала мигренью без ауры, с 30 лет — эпизодической аритмией; в 44 года появились неустойчивость, утомляемость, в 46 лет — снижение слуха. С 46 лет в течение полугода возникали повторные инсультоподобные эпизоды с разной симптоматикой (первый — с преобладанием атаксии, второй — гемипареза, третий — общемозговых симптомов и грубой афазии, последующие — с генерализованными и фокальными припадками) и полным восстановлением, включая изменения МРТ (в остром периоде — корковые очаги, преимущественно в задних отделах мозга). Выявлены нейросенсорная тугоухость и кардиомиопатия, лактат-ацидоз. В семейном анамнезе: у матери приступообразные головные боли с юности, у троих родственников по материнской линии тугоухость. У больного, обследованного в 42 года, с 15 лет отмечалась задержка роста, с начала 3-го десятилетия прогрессирующая тугоухость, с 32 лет сахарный диабет 1-го типа (диабетом и легкой тугоухостью страдала мать). В 39 лет развилось инсультоподобное состояние с множественной нарастающей симптоматикой в остром периоде и неполным восстановлением.

У обоих больных выявлены лактат-ацидоз в крови (5,8–5,5 ммоль/л) и RRF в мышечном биоптате (Калашникова и др., 2010).

При анализе ДНК у троих пробандов и матери больного мужчины найдена частая мутация m.3243A>G в состоянии гетероплазмии.

Эти наблюдения достаточно типичны. Описаны также *атипичные поздние случаи*.

У 58-летней больной остро развились миопатия, ишемия миокарда, психоз; первая МРТ выявила характерное поражение коры теменно-затылочных долей и субкортикального белого вещества, но в дальнейшем процесс распространился вглубь белого вещества — избирательно в зоны смежного кровоснабжения, что атипично для MELAS; церебральная ангиография не обнаружила изменений; в мышечном биоптате были найдены RRF и COX-дефицитные волокна, при анализе ДНК мутация m.3243A>G (Apostolova et al., 2005).

Больной, 47 лет, страдавший диабетом и тугоухостью, был экстренно госпитализирован в связи с остро возникшими на фоне синусита и отита гипертермией, головной болью, генерализованными припадками, психомоторным возбуждением. Предположили острый менингоэнцефалит, проводили антибиотикотерапию. При назначении вальпроатов судорожная активность выросла, при отмене снизилась. Диагноз MELAS, заподозренный с учетом диабета, тугоухости и реакции на вальпроаты, был подтвержден обнаружением мутации m.3243A>G (Hsu et al., 2012). Наблюдение подтверждает важность подробного сбора анамнеза даже в неотложной ситуации и противопоказанность вальпроатов при MELAS и прочих МБ с эпилепсией.

Другой поздний случай MELAS с частой мутацией имитировал герпетический энцефалит. У 55-летней женщины на фоне глазной формы *Herpes zoster* и лечения преднизолоном остро возникли афазия и делирий, затем регрессировавшие. В последующие 5 лет постепенно нарастали когнитивные расстройства без других симптомов. В 60 лет остро развились эпилептические припадки, гемипарез, гемианопсия, затем корковая слепота, острый психоз и тяжелая деменция с периодами психомоторного возбуждения. Картина МРТ включала усиление сигнала от височных, теменных и затылочных долей в режиме T2, негрубую атрофию ствола и мозжечка. При ЭЭГ регистрировались эпилептические разряды в височных и затылочных долях. Отмечены непостоянное повышение уровня лактата и активности креатинфосфокиназы (КФК), повышенное содержание белка в ЦСЖ. Больная умерла в 62 года в специализированном интернате. При аутопсии выявлены

умеренная атрофия полушарий и мозжечка, ствола, двусторонние ишемические очаги в височных и теменных долях (Sharfstein et al., 1999).

В двух последних случаях прослеживается провоцирующая роль инфекций, нередкая для обострений MELAS и ряда других МБ и, очевидно, обусловленная возрастающим энергетическим дефицитом.

В наблюдении Nakagaki и соавт. (2005) неврологические проявления были вторичными, опосредованными: больной 28 лет с мутацией m.3243A>G, не имевший типичных симптомов поражения ЦНС, страдал тяжелым сахарным диабетом, осложнившимся гипергликемическим баллизмом руки и обеих ног. Это осложнение диабета (чаще в виде гемибаллизма) встречается в пожилом возрасте, но крайне редко у молодых больных. При МРТ выявлена выраженная гиперинтенсивность сигнала от базальных ганглиев. Лечение галоперидолом уменьшило гиперкинезы. Другими признаками были умеренное снижение интеллекта, низкорослость, легкая тугоухость, RRF, высокое содержание белка в ЦСЖ и семейная отягощенность диабетом.

Картина MELAS с другими мутациями также разнообразна и может быть атипичной.

У больного с неотягощенной родословной, с 20 лет страдавшего нейросенсорной глухотой без какой-либо другой патологии, в 47 лет развился инсульт. При МРТ, помимо не вполне типичных для MELAS изменений, обнаружили выраженную кальцификацию базальных ганглиев, в мышце — COX-дефицитные волокна. Ранее не описанная мутация m.4332G>A в гене *MTTGl*n была найдена в мышечной ткани (гетероплазмия 81%) и отсутствовала в клетках крови (Bataillard et al., 2001).

У 19-летнего ранее здорового юноши в течение дня возникли три вторично генерализованных припадка с головной болью, на следующий день — легкий гемипарез, через неделю — преходящее коматозное состояние с атипичным для MELAS отеком мозга при МРТ в остром периоде. В последующие 3 года наблюдались утомляемость, апатия, когнитивные нарушения, изменение походки. При обследовании выявлены АЗН, односторонний птоз, в мышечной ткани — RRF и мутация m.12147G>A с гетероплазмией 86% в гене *MTTHis*. Мутация, отсутствовавшая у матери и других родственников, предположительно возникла *de novo* (Taylor et al., 2004).

Картина болезни у 11-летнего мальчика включала проксимальную миопатию с 7 лет, инсультоподобные состояния с 10 лет, лактацидоз и RRF; была найдена мутация m.3302A>G в гене *MTTLeu*, ранее

описанная у 12 больных из 6 семей с поздней, медленно прогрессирующей миопатией и минимальным вовлечением ЦНС (Goto et al., 2014).

Такие случаи расширяют представления о клинико-молекулярном разнообразии MELAS.

Дифференциальную диагностику при инсультоподобных состояниях проводят с ранними ишемическими нарушениями мозгового кровообращения (НМК) разной этиологии. Прежде всего это «помолодевшие» частые сердечно-сосудистые болезни. Кроме указанных клинических отличий от инфарктов мозга, в остром периоде дифференциально-диагностическое значение имеют полная проходимость артерий мозга при дуплексном сканировании и ангиографии, особенности картин МРТ и ЭЭГ, признаки системного поражения — другие неврологические и/или экстраневральные симптомы, а также семейная отягощенность, которая далеко не всегда идентична (Калашникова и др., 2010). Причинами ранних НМК могут быть васкулиты, врожденные аномалии сосудов, ряд редких болезней сердца, болезнь моя-моя, серповидноклеточная анемия, болезнь Фабри, гомоцистинурия и др. Примером редкого атипичного варианта может служить инсультоподобное состояние у 30-летнего больного, явившееся первым симптомом дефицита COX — генетически гетерогенной болезни, обычно начинающейся в раннем детском возрасте (Kihira et al., 2004). Подобные редкие случаи можно выявить только при широком лабораторном обследовании. Сходство с инсультоподобными состояниями могут иметь осложненная мигрень, в раннем возрасте — детская альтернирующая гемиплегия. Как показывают приведенные случаи, острая манифестация MELAS на инфекционном фоне имитирует нейроинфекцию. MELAS дифференцируют с другими МБ с учетом комбинированных фенотипов. Инсультоподобные состояния описаны при МБ, связанных с геном *POLG* (см. раздел 1.3.1).

Принципы лечения — те же, что при других митохондриальных энцефаломиопатиях. Терапия в остром периоде инсультоподобных состояний направлена на коррекцию энергетического дефицита (препарат коэнзима Q идебенон и др.), в отличие от сосудистой терапии при ишемических инсультах (Калашникова и др., 2010). Есть данные об эффекте L-аргинина в профилактике инсультоподобных состояний (Koga et al., 2010). Дихлорацетат — современное средство лечения метаболического ацидоза — не показан из-за риска периферической нейропатии. При эпилепсии часто эффективны «классические» антиконвульсанты; противопоказаны вальпроаты, как и при других МБ.

Помимо систематического неврологического наблюдения, больным и родственникам из группы риска рекомендуют ежегодное офтальмологическое, кардиологическое [ЭКГ, эхокардиография (Эхо-КГ)], эндокринологическое (глюкоза крови, тиреотропный гормон) обследование; при беременности необходим регулярный контроль гликемии и дыхательных функций (Di Mauro & Hirano, 2013). Важную роль играет профилактика инфекций.

1.2.1.3. Синдром MERRF

MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibres, миоклонус-эпилепсия с «рванными» мышечными волокнами; OMIM 545000) принадлежит к «классическим» митохондриальным энцефаломиопатиям с характерными для этих болезней многосистемностью поражения и клиническим разнообразием. В 1980 г. Fukuhara et al. описали два случая, охарактеризовав их как сочетание миоклонической диссинергии Ханта, болезни Фридрейха и митохондриальной миопатии. Болезнь, начавшаяся у одного больного в детстве, у другого — в подростковом возрасте, включала выраженные миоклонии эпилептической природы, генерализованные припадки, атаксию, снижение интеллекта, мышечную атрофию и деформацию стоп; у обоих были найдены RRF в мышечном биоптате, у одного — лактат-ацидоз. Предположение о самостоятельной митохондриальной энцефаломиопатии, получившей название MERRF, в дальнейшем подтвердилось. Миоклоническую диссинергию Ханта, описанную еще в 1921 г., ретроспективно расценивают как MERRF.

Молекулярная основа MERRF, как и MELAS, — мутации генов тРНК митохондрий. В 1990 г. Schoffner и соавт. обнаружили в гене митохондриальной лизиновой тРНК *MTTLys* мутацию m.8344A>G, оказавшуюся преобладающей при MERRF: ее находят в 80–90% случаев. С этой мутацией связаны и наши наблюдения. Более редкие мутации гена *MTTLys*, описанные при MERRF, — m.8363G>A, 8356T>C, m.8361G>A. Кроме мутаций *MTTLys*, MERRF могут вызывать мутации генов тРНК других аминокислот: на долю мутаций *MTTLeu1* приходится менее 5% случаев, наблюдения с мутациями остальных генов крайне немногочисленны или единичны. Фенотипических особенностей разных генетических вариантов нет, при всех наблюдается значительное разнообразие, в том числе внутрисемейное. С мутациями, описанными при MERRF, могут быть связаны другие или «пересекающиеся» фенотипы. В практической ДНК-диагностике MERRF вначале проводят

поиск мутации m.8344A>G. Если она не найдена, дальнейший поиск может вестись по-разному: 1) поиск других мутаций гена *MTTLys*, при их отсутствии последовательное секвенирование генов *MTTLeu1* и пр.; 2) полное секвенирование мтДНК или использование NGS-панелей многочисленных потенциально патогенных вариантов мтДНК (Di Mauro & Hirano, 2015). Второй высокоинформативный, но более дорогостоящий подход находит все более широкое применение, он используется в нашей лаборатории — по возможности с учетом обоснованности клинического диагноза. Как при ряде других МБ, мутации при MERRF обнаруживаются в состоянии гомо- или гетероплазмии, уровень которой может различаться в разных тканях.

Современные исследования MERRF, включая эпидемиологические, как правило основаны на молекулярно верифицированных случаях, прежде всего с мутацией m.8344A>G. Так, на северо-востоке Англии минимальная **распространенность** MERRF с этой мутацией у лиц работоспособного возраста (то есть женщин 16–60 лет и мужчин 16–65 лет) составила 0,39/100 тыс. (Schafer et al., 2008). Косвенным показателем служит доля MERRF в разных контингентах больных. Так, в группе 204 итальянцев разного возраста с клиническим диагнозом «миоклонус-эпилепсия» наследственная патология была верифицирована в 147 случаях, из которых более половины составила миоклонус-эпилепсия Унферрихта–Лундборга, более четверти — миоклонус-эпилепсия Лафоры (относительно частая в Италии), 10% — нейрональный цероид-липофусциноз, а на долю MERRF пришлось лишь 3,4% (5 больных 20–60 лет с началом в 7–50 лет) — меньше, чем ожидалось, хотя поиск МБ в исходной выборке проводили целенаправленно (Francheschetti et al., 2014). В итальянском регистре МБ, включившем 1086 человек, случаи MERRF составили 3,9%, в подгруппе с точечными мутациями мтДНК — 12,4% (Mancuso et al., 2013).

Основные **клинические признаки** были отмечены уже в первых наблюдениях: миоклонии (часто первый симптом), генерализованная эпилепсия, атаксия, снижение интеллекта, миопатия. Характерны также полинейропатия, нейросенсорная глухота, кардиомиопатия и/или нарушения сердечного ритма, липоматоз и ряд других в разных сочетаниях. Ни один симптом не является облигатным. Изменения **MPT** могут отсутствовать либо малоспецифичны: поражение белого вещества, атрофия коры разной степени, кальцификаты базальных ганглиев (Chuang et al., 2007; Brackmann et al., 2012; Mancuso et al., 2013; Zsurka et al., 2013; Yu et al., 2015); описаны симметричный некроз скорлупы,

атрофия ствола и мозжечка (Orcesi et al., 2006; Ito et al., 2008). МРТ-картина бывает нормальной в начале болезни и меняется со временем. При ЭЭГ у больных с миоклониями и/или эпилепсией регистрируется генерализованная эпилептическая активность, иногда фокальная, характерна фотосенситивность. ЭНМГ выявляет признаки миопатии и/или полинейропатии, в части случаев субклинические (Mancuso et al., 2012, 2016). Лактат-ацидоз в крови и ЦСЖ — типичный, но не обязательный признак (Яхно и др., 2000; Hirano & Di Mauro, 1996; Kimura et al., 2009; Mancuso et al., 2013). Доля семейных случаев выше, чем при ряде других МБ (Di Mauro & Hirano, 1996, 2015; Francheschetti et al., 2014), причем выражено внутрисемейное разнообразие; например, в выборке Di Mauro & Hirano несколько родственников пробандов имели диагноз поясничноконечностной мышечной дистрофии, то есть фенотип проксимальной миопатии.

Возраст начала варьирует от раннего детского до 7-го десятилетия, но особых «поздних» форм нет, вычленив поздние случаи в отдельную группу сложно: симптомы присоединяются постепенно, ранние и поздние случаи сочетаются внутрисемейно.

В наших семейных случаях болезнь пробандов началась в конце 2-го — на 3-м десятилетии. *Наблюдения* иллюстрируют разнообразие MERRF и важность семейного анамнеза.

Семья П. демонстрирует MERRF с ведущим синдромом миоклонус-эпилепсии. Больная 21 года обратилась в МГНЦ по поводу эпилептических припадков и миоклоний. До 14 лет страдала энурезом (как и отец). В остальном была здорова до 17 лет, когда появились непостоянное дрожание рук, затем неритмичные подергивания рук, ног и туловища, а также приступы неустойчивости и дурноты с усилением подергиваний, без утраты сознания, провоцируемые мельканием снега или дождя в боковом поле зрения (фотосенситивность). В 21 год присоединились ежемесячные парциальные припадки, два последних — генерализованные; получала антиконвульсанты. Вышла замуж; работала медсестрой, без затруднений выполняла инъекции и другие манипуляции. Жаловалась на утомляемость, немигренозные головные боли. Зрение, слух, соматическое состояние были нормальными. МРТ не обнаружила патологии. При ЭЭГ зарегистрирована эпилептическая активность. Ранее исключена частая мутация в гене *CSTB*, ответственном за миоклонус-эпилепсию Унферрихта–Лундборга. При осмотре отмечена только неустойчивость в сенсibilизированной позе Ромберга; миоклонии не наблюдались, интеллект, память, речь были сохранены. Жалобы 47-летней матери, имевшей диагноз «вегетативно-сосудистая дистония», выяснены при целенаправленном расспросе: с 40 лет отмечались такие же, как у дочери, но гораздо менее выраженные подергивания и очень редкие кратковременные эпизоды неустойчивости, иногда с падением, без утраты сознания, тоже провоцируемые

фотостимуляцией; бывало онемение стоп. При осмотре отмечено мимопадание при пяточно-коленной пробе; другие отклонения, в частности симптомы нейропатии, отсутствовали. При ЭЭГ выявлена негрубая пароксизмальная активность. Уровень лактата крови у пробанда был нормальным, у матери не исследован. Обнаружение в клетках крови обеих женщин мутации *m.8344A>G* с одинаковым уровнем гетероплазмы подтвердило диагноз MERRF. Обследование здорового брата 14 лет семья отложила. Вскоре девушка перенесла тяжелый генерализованный припадок, после чего оставила работу. При повторной МРТ отмечена атрофия мозжечка. По заочным сведениям через 5 лет: усилилась утомляемость (нуждается в дневном сне); при ходьбе на расстояние более 500–700 м появляется неустойчивость; генерализованные припадки участились до 5 в год, что совпало с распадом брака. Из-за неустойчивости и боязни припадков не выходит из дома без сопровождения. Получает кеппру (леветирацетам) и клоназепам. Уровень лактата в крови при повторных исследованиях повышен незначительно: 2,4–2,6 ммоль/л. У матери несколько усилились утомляемость и чувствительность к «мельканию света», но в целом состояние прежнее, работает. Брат обследован в 19 лет в связи с призывным возрастом и появившимися жалобами на умеренную утомляемость, редкие локальные подергивания мышц. При осмотре отмечены арефлексия и дистальная гипестезия ног, при ЭНМГ — признаки полинейропатии, при ЭЭГ — негрубая эпилептическая активность, в биохимических анализах крови умеренная гипергликемия, нормальный уровень лактата. При анализе ДНК в клетках крови найдена мутация *m.8344A>G* в состоянии гомоплазмы. Диагностирована начальная стадия MERRF, рекомендованы наблюдение невролога и эндокринолога, контроль ЭЭГ, освобождение от воинской повинности. Юноша и родители информированы о низком риске для его потомства. Пробанд не планирует деторождение по состоянию здоровья.

В наблюдении представляют интерес выраженные различия тяжести при одинаковом уровне гетероплазмы в крови (у пробанда — начало в юности и развернутая картина к середине 3-го десятилетия, у матери — поздняя «мягкая» симптоматика) и субклиническая картина (по крайней мере, в 19 лет) у брата с гомоплазмией. Отсутствие лактат-ацидоза подтверждает его необязательность при MERRF.

Картина MERRF во второй семье имеет ряд отличий.

Больная Б. 62 лет, инвалид II группы, обратилась в МГНЦ с жалобами на частые локальные и приступообразные генерализованные подергивания конечностей и туловища без потери сознания, неустойчивую ходьбу с падениями, нечеткость речи, снижение памяти и выраженную тугоухость (затруднявшие общение). Семейный анамнез отягощен (сведения со слов, родословная — рис. 6): у двоюродной сестры 50 лет сходная болезнь; троюродный брат страдал эпилепсией, причина смерти в 30 лет неизвестна; у сестры 60 лет неустойчивость походки, в анамнезе бесплодие в повторных браках (гипогонадизм?); у матери, умершей в 70 лет от инфаркта миокарда, и тетки явных симптомов MERRF не было; сыновья 39 и 35 лет здоровы.

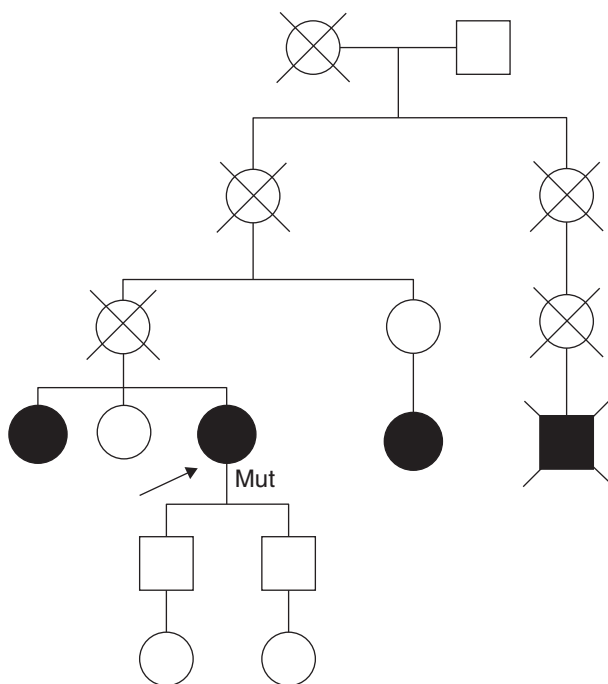


Рис. 6. Родословная семьи Б. Диагноз: синдром MERRF

У больной в 25–26 лет появились эпизодические неритмичные подергивания рук, с 30 лет — приступообразные генерализованные миоклонии с фотосенситивностью (провоцируются мельканием света при поездке в машине). Миоклонии учащались и утяжелялись, приводя к падениям с травмами; припадков с потерей сознания не было. В течение ряда лет неустойчивая ходьба (не только из-за миоклоний), дрожание рук, нечеткость речи. С 32 лет постепенно снижался слух, в 40 лет выявили нейросенсорную тугоухость, в настоящее время полная правосторонняя глухота и выраженная левосторонняя тугоухость. Страдает сахарным диабетом 2-го типа. До 59 лет работала (воспитатель детсада, руководитель школьного кружка). В последнее время не выходит из дома без сопровождения, в квартире ходит у поручней, из-за тремора рук не может писать. Снизилась память на текущие и прошлые события, но помнит номера телефонов и т.п. Зрение явно не нарушено (офтальмологом осмотрена давно). Наблюдалась с диагнозом «криптогенная эпилепсия», длительно получала паглюферал, в последние 3 года левитирацетам без явного эффекта. ЭЭГ: грубые общезлозные изменения эпилептического характера, очаг эпилептической активности в конвексительных отделах правой височной области; выраженная дисфункция срединных структур. МРТ: легкая наружная атрофия мозга, небольшие

«шапкообразные» участки лейкоареоза у передних и задних рогов боковых желудочков, в перивентрикулярном и подкорковом белом веществе немногочисленные очаги усиленного в режимах T2 и FLAIR MP-сигнала округлой и продолговатой формы, размером 3–7 мм (рис. 7). ЭНМГ не проводили. Осмотр: выглядит старше своего возраста; птоза/офтальмопареза нет, умеренные нозолалия и дизартрия (отчасти из-за глухоты), скандированная речь; гипертрофия икроножных мышц (с детства), умеренно высокий свод стоп, сила мышц не снижена, рефлексy с рук сохранены, в ногах арефлексия, чувствительность в норме, выраженный интенционный тремор рук, походка грубо атактическая, с поддержкой, неустойчива в позе Ромберга, не встает на носки и пятки; единичные миоклонии конечностей; парциальные мнестические расстройства, эмоциональная лабильность, негрубая деменция (?). Не вызывающий сомнений диагноз MERRF подтвержден анализом ДНК: найдена мутация m.8344A>G в состоянии гетероплазмии около 40% в клетках крови, 90% в мочевом осадке. Выявлен умеренный лактат-ацидоз 3,73 ммоль/л ($N < 2,4$), уровень FGF-21 в плазме не повышен. ДНК-диагностика у сыновей не проводилась, прогноз их здоровья неопределенный (нельзя исключить более позднее начало), но прогноз здоровья внуков, особенно беспокоивший больную, благоприятен.

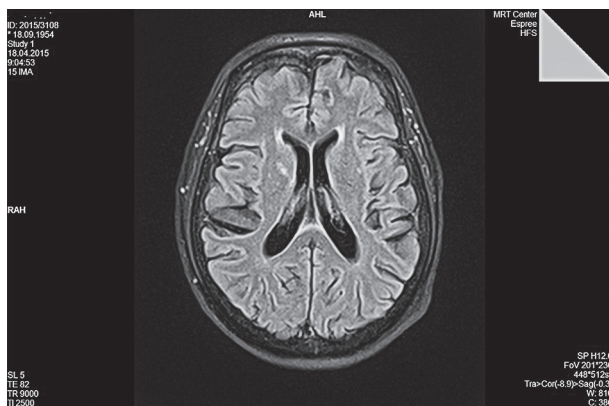


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма больной Б. Диагноз: синдром MERRF

Это пример длительного течения MERRF, многосимптомности (вероятно, имеется также полинейропатия), внутрисемейного клинического разнообразия, включая бессимптомное течение (у матери и тетки). Как и в семье П., наглядна фотосенситивность миоклоний. Случай иллюстрирует недостаточную настороженность и информированность врачей в отношении наследственных болезней ЦНС взрослых: у жительницы Подмоскoвья, обращавшейся в специализированные

медицинские учреждения, заподозрили генетическую патологию в 62 года, спустя десятилетия после формирования яркой клинико-генеалогической картины, причем предположенный диагноз «мио-клонус-эпилепсия Унферрихта–Лундборга» (аутосомно-рецессивная болезнь с началом в детстве) противоречил родословной и клинической картине.

В наблюдавшейся нами совместно с ФГБНУ НЦ неврологии семье Кл. с пятью больными в трех поколениях (родословная — рис. 8) были выражены внутрисемейные различия по возрасту начала и симптомам, в частности наличию/отсутствию миоклонус-эпилепсии.

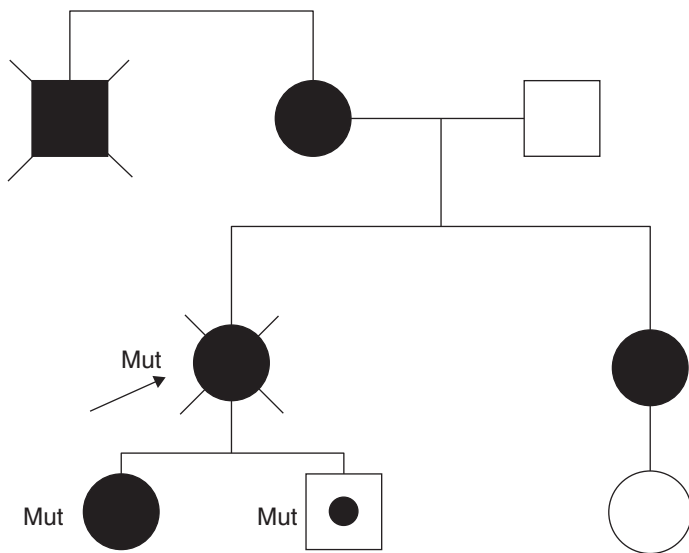


Рис. 8. Родословная семьи Кл. Диагноз: синдром MERRF

У женщины-пробанда 40 лет болезнь началась в 25 лет с прогрессирующей нейросенсорной тугоухости и неспецифичных жалоб (головная боль, расстройство сна, снижение аппетита и массы тела), затем присоединились атаксия и дизартрия, распространенные миоклонии, когнитивно-мнестические и эмоциональные расстройства; развилась кахексия; при обследовании выявлены субклинические признаки миопатии и полинейропатии. МБ предположили в 38 лет. У 19-летней дочери преобладала аксональная полинейропатия, начавшаяся в 9 лет и расценивавшаяся как наследственная моторно-сенсорная нейропатия; с 16 лет наблюдались редкие не прогрессирующие локальные миоклонии; была умеренная низкорослость. Мать страдала ранней тугоухостью, у сестры 38 лет по описанию, была полинейропатия

(обе не обследованы); умерший в 35 лет дядя по материнской линии имел много-симптомную клиническую картину, сходную с болезнью пробанда. В мышечном биоптате пробанда обнаружены RRF (биопсия в НИКИ педиатрии), у нее и дочери — выраженный лактат-ацидоз. При анализе мтДНК у пробанда, дочери и здорового 16-летнего сына выявлена мутация m.8344A>G в состоянии гетероплазмии менее 50%. В дальнейшем больная наблюдалась в НЦ неврологии, получала комплексную терапию. Состояние было относительно стабильным, но через 2 года возникла тяжелая пищевая интоксикация, по поводу чего женщина поздно обратилась к врачу. После двух первых в жизни генерализованных припадков была госпитализирована в НЦ неврологии в состоянии обезвоживания, с резкой слабостью, дисфагией. Развились соматические осложнения: пневмония с дыхательной недостаточностью, эрозивный гастроэнтерит с желудочным кровотечением; через 39 дней пребывания в стационаре больная скончалась, непосредственная причина смерти: тромбоэмболия ветвей легочной артерии. Детальное патоморфологическое исследование выявило признаки неврологических составляющих MERRF: энцефалопатии, миопатии, полинейропатии (Мир-Касимов и др., 2012).

Частота клинических и лабораторных признаков MERRF в отдельных исследованиях различается (табл. 2).

Таблица 2. Частота признаков MERRF, %

Признаки	Hirano & Di Mauro, 1996; N = 62	Chinnery, 1997; N = 55	Mancuso и соавт., 2013; N = 39
Миоклонии	100 (62/62)	61	35
Эпилепсия	100 (62/62)	43	25
Атаксия	—	50	25
Нейросенсорная глухота	91 (41/45)	39	35
Полинейропатия	63 (17/27)	24	15
Непереносимость нагрузок	80 (8/10)	25	44
Миопатия	—	70	59
ПНО	11 (3/28)	—	29
Деменция	75 (39/52)	25	6
АЗН	39 (14/36)	13	—
Пигментная дегенерация сетчатки	15 (4/26)	—	—
Кардиомиопатия	33 (2/6)	—	12
Аритмия без кардиомиопатии	22 (2/9)	—	6
Низкорослость	57 (4/7)	—	—

Окончание табл. 2

Признаки	Hirano & Di Mauro, 1996; N = 62	Chinnery, 1997; N = 55	Mancuso и соавт., 2013; N = 39
Липоматоз	3 (2/60)	8	35
Пирамидные симптомы	13 (8/60)	—	—
Инсультоподобные состояния	—	—	6
Сахарный диабет	—	—	12
RRF	92 (47/51)	—	89 (24/27)
Лактат-ацидоз	83 (24/29)	—	65
Семейнаяотягощенность	81 (34/42)	—	—

Примечание. N — общее число больных. В скобках — число случаев с указанным наличием/отсутствием признака. Пропуски — отсутствие данных (не все признаки однотипно учтены в трех исследованиях).

Отчасти это можно объяснить разными методическими подходами к составлению выборки. Если в группе Hirano & Di Mauro миоклонус-эпилепсия была универсальным симптомом, то в двух других ее частота значительно ниже, особенно в выборке Mancuso и соавт. (2013). Эта группа из итальянского регистра МБ включила 39 клинически обследованных лиц с мутацией m.8344A>C (38 — старше 16 лет), из них четверо 26—50 лет не имели клинических проявлений, причем по уровню гетероплазмии в клетках крови и мочевого осадка они не отличались от больных. У 35 больных средний возраст манифестации составил $30,1 \pm 18,4$ лет, 11 заболели до 16 лет, наибольший возраст начала — 66 лет. У 80% не было полной картины болезни, поражение ЦНС имело место лишь у 55%. Четкой ассоциации миоклоний и эпилепсии не отмечено, чаще миоклонии сочетались с атаксией, то есть скорее имелась не миоклонус-эпилепсия, а «миоклоническая атаксия», как у наших больных Б. и П. Наличие или отсутствие поражения ЦНС не зависело от возраста начала и стажа болезни. Симптомы со стороны нервно-мышечной системы, включая миокард, суммарно отмечены у 76%. Кроме признаков, указанных в табл. 2, наблюдались мигрень (9%), гипотиреоз (6%), однократно встретились катаракта, гипогонадизм, психические расстройства, желудочно-кишечная дискинезия. Если симптомы поражения ЦНС и нейропатия оказались более редкими, чем в других исследованиях, то повышение КФК (44%), непереносимость нагрузок (признак, требующий целенаправленного выявления), липоматоз и глухота — более частыми. За период наблюдения умерли

4 больных 20–54 лет с давностью болезни 5–15 лет, все страдали эпилепсией, причинами смерти были сердечная или дыхательная недостаточность, тяжелый лактат-ацидоз. Четверо больных, напротив, имели легкую моносимптомную картину: изолированный птоз в 50 лет; изолированный множественный липоматоз в 63 года и в 28 лет; изолированный гипогонадизм в 27 лет. МРТ у 11 из 17 обследованных больных была нормальной, у 4 найдены изменения белого вещества головного мозга (у двоих больных в сочетании с атрофическими изменениями, причем один из них не имел симптомов поражения ЦНС); однократно выявлены сосудистые изменения, атрофия ствола. Лактат-ацидоз не коррелировал с возрастом начала, давностью и симптомами. При биопсии мышц, проведенной 27 больным, у 24 обнаружены RRF (4 из них не имели мышечных симптомов), у 20 также СОХ-дефицитные волокна. Уровень гетероплазмии составил в мышечной ткани $67,0 \pm 16,1\%$, в крови $57,6 \pm 16,1\%$, клетках мочевого осадка $59,4 \pm 16,3\%$ и не коррелировал с возрастом начала.

По обобщенным данным литературы, включая итальянскую выборку (суммарно 321 больной, средний возраст 35 лет), частота групп симптомов по убывающей следующая: миоклонии, мышечная слабость, атаксия (35–45%); генерализованные припадки, глухота (25–35%); когнитивные нарушения, липоматоз, нейропатия, непереносимость нагрузок (15–25%); ПНО, повышенная КФК, кардиомиопатия, АЗН, амиотрофия, дыхательные расстройства, диабет, миалгия, мигрень (5–15%) (Mancuso et al., 2013).

Таким образом, фенотипы с мутацией m.8344A>G представляют собой континуум от бессимптомных форм до тяжелых многосимптомных болезней с летальным исходом, причем миоклонус-эпилепсия часто отсутствует. Прежние представления о картине MERRF расширились. Ряд случаев с молекулярным диагнозом MERRF нельзя назвать «MERRF» клинически.

Отдельные описания в литературе иллюстрируют широкий спектр MERRF, в том числе атипичные варианты.

У женщины 42 лет с детства наблюдались медленно прогрессирующая слабость рук, утомляемость, одышка, мигрень; лечилась по поводу гипотиреоза. Мать страдала аритмией (имплантирован электрокардиостимулятор), сестра — эпилепсией, брат с птозом век и обструктивными апноэ сна, требовавшими неинвазивной ночной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), умер в 40 лет от тромбоэмболии легочной артерии. У больной имели место двусторонний птоз, замедленные

движения глаз без офтальмопареза, выраженная слабость мимических и жевательных мышц, легкая слабость мышц шеи, дистальная слабость рук и ног при сохранных рефлексах и чувствительности, нормальная активность КФК, умеренно повышенный лактат в крови (3,0 ммоль/л); патология сердца и ЭНМГ-признаки нейропатии отсутствовали; МРТ не проводили. При исследовании дыхательных функций выявили слабость диафрагмы, гиповентиляцию, начали неинвазивную ночную ИВЛ. Исключив миастению и миотоническую дистрофию, провели мышечную биопсию, выявившую RRF и COX-дефицитные волокна. При секвенировании мтДНК найдена частая мутация m.8344A>G с гетероплазмией в мышечной ткани 94%, в крови и мочевом осадке 37–38%. У матери выявлена гетероплазмия 16% в крови и 18% в моче, у сестры 3–4%, у здорового сына сестры мутация не обнаружена. Таким образом, частая мутация MERRF может вызвать фенотип с дистальной слабостью, дыхательной недостаточностью и редким симптомом — слабостью мышц лица (Blakely et al., 2014).

В греческой семье с 7 больными 34–76 лет мутация m.8344A>G проявлялась прогрессирующей проксимальной миопатией и множественным липоматозом, у 4 была снижена толерантность к глюкозе, ни один не страдал эпилепсией (Kazakos et al., 2012). Другой фенотип при мутации m.8344A>G включал дигидроксифенилаланин (ДОФА)-чувствительный паркинсонизм, нейропатию и миопатию с RRF без других симптомов MERRF (Horvath et al., 2007).

У 46-летней больной с той же мутацией, кроме типичных симптомов MERRF, имелась дистония (Peng et al., 2003).

Мутация m.8344A>G описана и при других фенотипах: раннем и позднем синдроме Ли (Silvestri et al., 1993; Howell et al., 1996; Rahman et al., 1996; Bercovic et al., 1999; Han et al., 2014), множественном липоматозе (Bercovic et al., 1991), фенотипе спинocerebellарной атаксии (Howell et al., 1996), ПНО (Silvestri et al., 1993).

Представляют интерес случаи MERRF у взрослых, вызванные мутациями других генов.

У больного 40 лет с легким снижением интеллекта и прогрессирующей тугоухостью в 39 лет появились миоклонические припадки с выраженными изменениями ЭЭГ; МРТ выявила диффузную атрофию коры и легкие изменения перивентрикулярного белого вещества; признаков миопатии и нейропатии при ЭНМГ не было; в мышечном биоптате обнаружены признаки МБ; при секвенировании мтДНК мышечной ткани найдена ранее не описанная мутация m.4279A>G в гене *MTT11e*

в состоянии гетероплазмии 70%, в крови — лишь 15%. Мутации в этом гене прежде находили при ПНО, глухоте, врожденной миопатии, кардиомиопатии, но не при фенотипе миоклонус-эпилепсии. Это иллюстрация информативности биопсии мышц в отсутствие мышечных симптомов (Zsurka et al., 2013).

Больная 49 лет с мутацией в гене *MTTPro* с 27 лет страдала миоклонус-эпилепсией, в 37 лет остро утратила слух, в 39 лет оперирована по поводу двусторонней катаракты, с 47 лет присоединились атаксия, дизартрия и проксимальная слабость рук; при обследовании выявлена умеренно выраженная пигментная дегенерация сетчатки, в мышечном биоптате RRF и COX-дефицитные волокна (Blakely et al., 2009).

У больной с мутацией в гене *MTTPhe* (гетероплазмия) на 3-м десятилетии появились мигренозные приступы, прогрессирующие миоклонии, на 4-м десятилетии — утомляемость, атаксия, снижение памяти, позже — тугоухость, легкие когнитивные расстройства. Фенотип включал также низкорослость, деформацию стоп по типу полых, легкий офтальмопарез, RRF и COX-дефицитные волокна в мышцах (Mancuso et al., 2004).

В итальянской семье с мутацией m.5814A>G в гене *MTTCys* у больной-пробанда в подростковом возрасте появились утомляемость и офтальмопарез, в 27 лет тугоухость и атаксия, затем миоклонии и генерализованные тонико-клонические припадки. При МРТ выявлена гиперинтенсивность сигнала с мозолистого тела, задней стенки III желудочка и ствола. Стволовая дисфункция была подтверждена нейрофизиологическими методами. Имелись признаки кардиомиопатии, RRF в мышечном биоптате, лактат-ацидоз. Гетероплазмия составила 96% в крови и 98% в мышцах. Больная умерла в 33 года на фоне дыхательных расстройств, в конце жизни была на ИВЛ. Мутация с высоким уровнем гетероплазмии найдена в крови у матери (88%), брата (74%) и дочери-подростка (92%). Единственным неврологическим симптомом у матери была умеренная брадикинезия, брат и дочь здоровы, но у всех выявили нейрофизиологические признаки поражения ствола (Santorelli et al., 1997).

Неоднократно описано «пересечение» фенотипов MERRF и MELAS при мутациях в разных генах.

В семейном наблюдении у пробанда, 26-летней женщины, с 15 лет страдавшей эпилепсией, после 20 лет развилась полная картина MERRF с лактат-ацидозом, RRF в мышечном биоптате; особенностью была приступообразность снижения слуха. У матери в 37 лет появились

локальные миоклонии и генерализованные припадки, после 45 лет — негрубая деменция; атаксии и миопатии не было; в 55 лет после генерализованного припадка развилось инсультоподобное состояние: остро утратила зрение, перестала ходить, резко выросла деменция. При КТ у обоих больных обнаружены кальцификаты базальных ганглиев и атрофические изменения (у дочери — диффузные, у матери — затылочной локализации). При секвенировании мтДНК в гене *MTTSer1* найдена мутация m.7512T>C с гетероплазмией более 90% в мышце и 76–87% в крови (Nakamura et al., 1995). Эта мутация была обнаружена еще в двух случаях MERRF (Jaksch et al., 1998).

В другой семье у 23-летней женщины-пробанда и ее двоюродной сестры был характерный фенотип MERRF, у умершей тетки сочетались симптомы MERRF и присоединившиеся позже признаки MELAS. У всех больных и у здоровой матери пробанда найдены две мутации мтДНК: m.3243A>G в гене *MTTLeu1*, типичная для MELAS, и m.8356T>C в гене *MTTLys*, описанная при MERRF. Мутация m.8356T>C в крови у пробанда, сестры и матери была в состоянии гетероплазмии (у матери — с меньшим уровнем), в мышечной ткани у пробанда и тетки — в состоянии гомоплазмии, мутация m.3243A>G во всех тканях в состоянии гетероплазмии; у пробанда и сестры возможно появление симптомов MELAS в старшем возрасте (Nakamura et al., 2010).

Первым проявлением у мужчины 20 лет было инсультоподобное состояние: приступ мигрени с рвотой, последующими гемипарезом и гемипарезом, эпилепсией. В мышечном биоптате нашли признаки МБ, предполагали MELAS, но в 25 лет появились миоклонии и атаксия, указывавшие на MERRF. Найдена гетероплазмия по мутации m.12147G>A в гене *MTTHis*. Сходные инсультоподобные состояния отмечались у матери умершей в 36 лет (Melone et al., 2004).

Вместе с тем типичная для MELAS мутация m.3243A>G в гене *MTTLeu1* может вызывать «классический» фенотип MERRF (Brackmann et al., 2012).

Описано пересечение фенотипов MERRF и синдрома Кирнса–Сейра при мутациях гена *MTLeu1* m.3255G>A (Nishigaki et al., 2003; Fujioka et al., 2014) и m.3291T>C (Emmanuele et al., 2011). У 48-летнего больного с мутацией m.3291T>C (гетероплазмия 92% в мышечной ткани) имелись миоклонус-эпилепсия, атаксия, глухота, миопатия, офтальмопарез, пигментная дегенерация сетчатки, аритмия, RRF (Emmanuele et al., 2011). Эта мутация ранее была описана при MELAS, а также

при фенотипах изолированной миопатии и глухоты с когнитивными нарушениями.

«Перекрывающийся» фенотип MERRF и NARP имел место у больной с гетероплазмией по мутации m.12300G>A в гене *MT-RNA^{Leu1}* (Martin-Jimenez et al., 2012).

Эти наблюдения иллюстрируют отсутствие четких гено-фенотипических корреляций. Как и при MELAS, многообразие клинических проявлений частично зависит от уровня гетероплазмы, распределения мутантной ДНК в отдельных тканях и их разной уязвимости, вероятных модификаторов (Kazakos et al., 2012).

Дифференциальную диагностику в зависимости от фенотипа, возраста и семейного анамнеза проводят с различными болезнями. Анализируя генеалогические данные, следует учитывать возможность выраженного внутрисемейного разнообразия фенотипов (как в семье Кл.) и «мягких» форм (как у матери П.). Дифференциальный диагноз MERRF с другими МБ проводят с учетом описанных «промежуточных» фенотипов. Случаи с преобладанием миоклоний и эпилепсии дифференцируют с миоклонус-эпилепсиями Унферрихта—Лундборга, Лафоры, нейрональным цероид-липофусцинозом и др., в том числе «новыми» формами, выявляемыми методами NGS. Пример такой редкой тяжелой формы — аутосомно-рецессивный комбинированный дефицит окислительного фосфорилирования (OMIM 616672), связанный с геном митохондриальной цистеинил-тРНК-синтетазы *CARS2* и клинически сходный с MERRF у детей. Первый случай описан у сибсов в инбредной турецкой семье, где после исключения мутаций мтДНК провели полноэкзомное секвенирование (Hallmann et al., 2014); у больного из скандинавской семьи найдена компаунд-гетерозиготность по мутациям *CARS2* (Coughlin et al., 2015). Есть единичные наблюдения фенотипа MERRF с мутациями *POLG* (Van Gothen et al., 2003). MERRF может маскироваться под наследственные атаксии, атипичные полинейропатии, миопатии, липоматозы, некоторые формы глухоты.

Наблюдение и лечение при MERRF, как и ряде других МБ, комплексное, с участием и взаимодействием ряда специалистов. Mancuso с соавт. (2013) предложили схему наблюдения больных: неврологическое обследование, определение КФК и лактата в крови — 1 раз в 6 мес; кардиологическое обследование с ЭКГ и Эхо-КГ — ежегодно, при наличии симптомов — 1 раз в 3–6 мес; офтальмологическое обследование с фундоскопией — 1 раз в 1,5 года; исследование дыхательных функций — 1 раз в 2 года, при патологии — 1 раз в 3–6 мес; исследование функции глотания — 1 раз в 2 года, при нарушениях — 1 раз в 6 мес; исследование

тиреоидных гормонов, глюкозы, почечных и печеночных функций, полный общий анализ крови — 1 раз в 2–3 года, при показаниях (противосудорожная терапия и др.) — чаще; сурдологическое обследование — 1 раз в 2–3 года; консультация психиатра — 1 раз в 2–3 года (при патологии — чаще), нейропсихологическое обследование 1 раз в 3–4 года (при явных когнитивных нарушениях — чаще). У беременных нужно особо тщательно следить за показателями глюкозы и дыхательными функциями (Di Mauro & Hirano, 2015).

Лечение, направленное на коррекцию митохондриальных функций, включает коэнзим Q, L-карнитин (Rodriguez et al., 2007; Bindoff et al., 2012; De la Mata et al., 2012; Di Mauro & Hirano, 2015). Из противосудорожных средств предпочтительны леветирацетам (кеппра), являющийся препаратом выбора при миоклониях, а также клоназепам (Crest et al., 2004; Mancuso et al., 2007). Поскольку вальпроаты могут вызвать вторичный дефект карнитина, от них рекомендуют воздерживаться. Di Mauro & Hirano (2015) пишут о возможности назначения вальпроатов совместно с препаратами L-карнитина, но другие авторы считают их противопоказанными. Как при всех МБ, важно исключить прочие токсичные для митохондрий вещества и препараты.

МГК представляет общие для ряда МБ сложности. Учитывая высокую долю семейных случаев, риск для потомства больных женщин скорее можно оценить как высокий — без количественной оценки и без возможности пренатальной диагностики. Женщинам, получающим противосудорожную терапию, при планировании беременности может потребоваться коррекция схемы лечения с учетом тератогенности отдельных препаратов (но не отмена терапии).

1.2.1.4. Синдром NARP

NARP (Neuropathy, Ataxia, Retinitis Pigmentosa; нейропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки; OMIM 551500) входит в число «классических» митохондриальных энцефаломиопатий, но встречается реже и менее известна, чем MELAS и MERRF. Основные симптомы указаны в акрониме, однако все три присутствуют не в каждом случае, а кроме них возможны другие.

В отличие от генетически гетерогенных синдромов MELAS, MERRF и Ли, **молекулярная природа** NARP гораздо более однородна: все известные случаи связаны с геном аденозинтрифосфатазы (АТФазы) субъединицы 6 комплекса дыхательной цепи *V MT-ATP6*, в основном с мутацией *m.8993T>G*. В английском популяционном исследовании мутаций мтДНК у взрослых больных выявлен лишь один случай с мутацией

m.8993T>G (Schaefer et al., 2008), что подтверждает редкость NARP. Эта же мутация ассоциирована с одной из форм тяжелого синдрома Ли у детей. Фенотип определяется в основном уровнем гетероплазмии: для NARP типична гетероплазмия 70–90%, для синдрома Ли — более 90%; гетероплазмия менее 65% обычно бессимптомна. Из этого правила, однако, есть исключения: описаны NARP с гетероплазмией более 90% (Tsao et al., 2001), бессимптомные случаи при гетероплазмии 75% (Tatuch et al., 1992; Ciafaloni et al., 1993), а также клинические проявления при уровне меньше 60%, причем не только изолированная дегенерация сетчатки (Uziel et al., 1999), но и многосимптомная картина (Rawle et al., 2013). Встречающаяся значительно реже мутация m.8993T>C считается относительно более «мягкой»: при ней развитие NARP требует более высокого уровня гетероплазмии (Gelfand et al., 2011); эта мутация тоже может вызывать синдром Ли (Kara et al., 2012). Как при других МБ, уровень гетероплазмии варьирует в разных тканях, но, как правило, мутации обнаруживаются в клетках крови.

NARP как новая самостоятельная МБ выделена Holt и соавт. (1990), описавшими семейный случай. У 47-летней женщины-пробанда в 12 лет появилась пигментная дегенерация сетчатки, к 30 годам она практически ослепла; в 24 года — единственный эпилептический приступ, с 30 лет — прогрессирующая атаксия; отмечены также нарушения глубокой чувствительности, при КТ — легкая атрофия больших полушарий и мозжечка. При обследовании не имевшей жалоб 52-летней сестры выявлены субклинические признаки пигментной дегенерации сетчатки и минимальная проксимальная слабость. У племянницы в 25 лет диагностирована пигментная дегенерация сетчатки, в 29 лет зрение не утратилось, имелись легкая атаксия и проксимальная слабость. Фенотип 3-летней дочери племянницы включал задержку психомоторного и физического развития, пигментную дегенерацию сетчатки, атаксию, атрофию мозжечка и ствола при КТ. Умершая в 72 года мать не имела неврологической и глазной патологии. У 4 женщин, а также у здоровых брата пробанда и троих братьев матери в клетках крови была найдена мутация m.8993T>G с разной степенью гетероплазмии: 82% у пробанда, 23% у сестры, 88% у племянницы, 97% у ребенка, 6–34% у мужчин. Помимо клинической характеристики и молекулярной расшифровки NARP — обнаружения мутации, впоследствии оказавшейся самой частой, наблюдение показало роль гетероплазмии и возможность внутрисемейного сочетания NARP (у двух женщин) и синдрома Ли (у ребенка).

Последующие описания полно отражают *клинико-генетические характеристики* NARP (Thorburn & Rahman, 2014). Болезнь обычно начинается на 2-м десятилетии, реже — в юношеском и взрослом возрасте. Первым симптомом чаще бывает атаксия: неустойчивость, тремор рук с трудностью письма, дизартрия. У детей нередко школьная неуспеваемость, эпилепсия. При начале в подростковом и взрослом возрасте эпилепсия описана в единичных случаях (Keränen & Kuusisto, 2006), но достаточно типична эпилептическая активность при ЭЭГ. Частый признак — полинейропатия, которая бывает моторно-сенсорной или сенсорной. Хотя NARP относят к энцефаломиопатиям, миопатия нехарактерна. Мышечная слабость обусловлена моторным компонентом полинейропатии, но носит преимущественно проксимальный характер, атипичный для нейропатий. Степень поражения сетчатки варьирует от легкой ретинопатии с офтальмоскопической картиной «соли с перцем» до тяжелой макулопатии с «блуждающим глазом», классической пигментной дегенерации с «костными иглами» на глазном дне, часто с сопутствующей АЗН. В части случаев электроретинография выявляет преобладающую дисфункцию колбочек либо палочек, причем различия являются семейными (Chowers et al., 1999). Офтальмологическое обследование включает лазерную офтальмоскопию и другие современные методы (Yoon et al., 2009). Возможны деменция, нетяжелые психические расстройства (тревожность), низкорослость, глухота. Иногда состояние больных стабильно в течение ряда лет, но могут развиваться обострения, особенно на фоне вирусных инфекций. Изменения МРТ неспецифичны (церебральная и/или cerebellарная атрофия) либо отсутствуют. Уровень лактата в крови чаще умеренно повышен, но может быть нормальным даже в ЦСЖ. RRF и COX-дефицитные волокна в мышечной ткани нехарактерны.

Типично внутрисемейное разнообразие. Оценивая семейную отягощенность по материнской линии, помимо случаев NARP надо учитывать как изолированные симптомы (школьная неуспеваемость, мышечная слабость, снижение сумеречного зрения, глухота, сахарный диабет, мигрень) и их несиндромальные сочетания, так и тяжелые формы: синдром Ли. Начиная с первой семьи (Holt et al., 1990), внутрисемейное сочетание NARP и синдрома Ли описано неоднократно (Fryer et al., 1994; Mäkelä-Bengs et al., 1995; Tsao et al., 2001; Rojo et al., 2006), в том числе при более редкой мутации m.8993T>C (Sciaccco et al., 2003; Kara et al., 2012).

Отдельные наблюдения иллюстрируют варианты течения NARP и внутрисемейные различия, большинство связаны с частой мутацией m.8993T>G.

В итальянской семье с этой мутацией обследованы мать 41 года и дочь 13 лет, младшая из нескольких больных членов семьи: у матери была минимальная симптоматика, у дочери — отставание в умственном развитии, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки, изменения МРТ (Lodi et al., 1994). В другой семье мутация была обнаружена у 8 человек, 5 из них имели гетероплазмию более 90%. Клиническая картина включала в разных сочетаниях эпилепсию, нарушения поведения, трудности учебы, глухоту, атаксию и проксимальную слабость, но дегенерация сетчатки отсутствовала — даже у самой старшей больной 56 лет. У больной, погибшей в 22 года при несчастном случае, патоморфологические изменения мозга соответствовали синдрому Ли. Таким образом, даже очень высокий уровень гетероплазмии не всегда ведет не только к синдрому Ли, но и к полной картине NARP (Tsao et al., 2001).

В семейном наблюдении Fгуег и соавт. (1994) несколько детей с гетероплазмией 86–93% имели разные фенотипы: синдром Ли, задержку психомоторного развития, умственную отсталость; у 39-летней матери с гетероплазмией 78% были выявлены нетяжелая пигментная дегенерация сетчатки (снижение сумеречного зрения с 31 года) и ЭНМГ-признаки сенсорной нейропатии. Спустя 20 лет мать обследована вновь, когда обратилась к неврологу по поводу постуральных головокружений и эпизодов легкой спутанности сознания. С 50 лет страдала нетяжелым сахарным диабетом; в 53 года ослепла, тогда же появилась нейросенсорная глухота; слепота и глухота затрудняли нейропсихологическое обследование, но не исключалась негрубая деменция; МРТ и уровень лактата в крови были нормальными. Гетероплазмия оказалась ниже, чем при первом исследовании: 58%, что может объяснить позднее появление симптомов (Rawle et al., 2013).

У больного с гетероплазмией 72% имел место Ли-подобный синдром с ранней энцефалопатией, но атипично медленным прогрессированием на протяжении 20 лет (Sobreira et al., 2009).

Случаи NARP с мутацией m.8993T>C фенотипически разнообразны, но в целом более благоприятны. У 48-летней женщины с гетероплазмией в крови 78% наблюдался «мягкий» фенотип: нетяжелая дегенерация сетчатки, легкая периферическая нейропатия, депрессия; три дочери 16, 22 и 28 лет с гетероплазмией 78–95% имели более

выраженную симптоматику (у двух тяжелая дегенерация сетчатки, у одной значительная атаксия), но все ходили самостоятельно, не было выраженных когнитивных расстройств, глухоты (Gelfand et al., 2011). У больного с гетероплазмией более 95% в 4 года развился типичный синдром Ли, но в дальнейшем наблюдалась неожиданная положительная динамика, и при обследовании в 18 лет состояние было практически нормальным (Debray et al., 2007). В турецкой семье у девочки-пробанда в 11 мес диагностировали синдром Ли, умерла в 13 мес; сестра матери с синдромом Ли умерла в 8 лет; у брата матери имел место неполный фенотип NARP (атаксия и нейропатия), не ходил с 14 лет; у самой матери единственным расстройством была мигрень. При секвенировании мтДНК выявили мутацию m.8993T>C: у пробанда — гомоплазмия, у матери и ее брата — гетероплазмия сходной степени: 85 и 89%; таким образом, уровень гетероплазмии — не единственный прогностический критерий NARP, по крайней мере, при мутации m.8993T>C (Kara et al., 2012).

Случаи NARP с другими мутациями *MT-ATP6* очень редки. У взрослой больной-японки с новой мутацией m.8729G>A, найденной в мышечной ткани в состоянии гетероплазмии, фенотип включал прогрессирующую мозжечковую атаксию, полинейропатию, миоклонии, нейросенсорную глухоту, пигментную дегенерацию сетчатки, атрофию ствола и мозжечка и кальцификаты базальных ганглиев при МРТ, повышение лактата в крови и ЦСЖ, в мышечном биоптате — нейрогенные изменения без RRF (Miyawaki et al., 2015). У 40-летнего мужчины ранними симптомами были задержка психомоторного развития и поведенческие нарушения, позже присоединились пигментная дегенерация сетчатки, приведшая к слепоте, прогрессирующая тугоухость, атаксия, редкие приступообразные миоклонии; в гене *MT-ATP6* найдена ранее не описанная мутация m.8618dupT *de novo*, ведущая к обрыву синтеза белка, с уровнем гетероплазмии в крови всего 26%, в мышечной ткани — 85% (Lopez-Gallardo et al., 2009). Этот случай выявлен при обследовании группы больных с подозрением на NARP и исключенными частыми мутациями. Таким образом, при соответствующем фенотипе и отсутствии частых мутаций надо секвенировать весь ген *MT-ATP6* либо всю мтДНК. В двух последних наблюдениях обращает на себя внимание наличие миоклоний, не характерных для NARP.

Помимо NARP и синдрома Ли, описаны другие фенотипы, связанные с геном *MT-ATP6*. В семье, где 5 больных имели картину наследственной спастической параплегии с началом в 30–50 лет, найдена

ранее описанная при синдроме Ли мутация m.9176T>C в состоянии гомоплазии (Verny et al., 2011). Мутация m.9185T>C обнаружена в нескольких семьях с наследственной моторно-сенсорной нейропатией 2-го типа, начинавшейся на 1–2-м десятилетии (Pitceathly et al., 2012).

Дифференциальный диагноз NARP в зависимости от конкретного фенотипа и семейного анамнеза проводят с другими нейропатиями, атаксиями, различными формами пигментной дегенерации сетчатки, болезнью Рефсума (см. раздел 3.2), с которой NARP совпадает по ряду симптомов. Признаки NARP возможны при других МБ, например описан смешанный фенотип NARP и MERRF при мутации m.12300G>A в гене *MT-RNALeu* (Martin-Jimenez et al., 2012).

В **лечении**, помимо симптоматических средств, используют коэнзим Q10 (идебенон и аналоги) и другие препараты, направленные на поддержание и коррекцию энергетического обмена, но, как и при других МБ, убедительных доказательств их эффекта нет (Thorburn & Rahman, 2014). Применение препаратов селена обосновано только экспериментально (Woiewoda et al., 2011).

МГК представляет те же сложности, что при ряде других МБ с митохондриальным наследованием, хотя описан опыт пренатальной диагностики. Stefann и соавт. (2007) провели пренатальную диагностику в 13 семьях с мутацией m.8993T>G. Исследовались ворсины хориона и/или амниотическая жидкость, использовавшийся метод позволял оценить небольшое количество мтДНК. Уровень гетероплазии в крови у матерей варьировал от 0 до 75% и не позволял прогнозировать молекулярно-генетический статус плода (совпадение было лишь при отсутствии мутации у матерей: в этих случаях мутация не была найдена и у плодов). В 8 случаях с гетероплазией у плодов меньше 30% беременности продолжились; по катamnестическим данным, в возрасте 2–7 лет дети были здоровы. Пять беременностей с гетероплазией у плодов 65–100% были прерваны на сроке 15–22 нед по решению родителей; уровень гетероплазии оказался сходным в нескольких исследованных плодных тканях и с выявленным при пренатальной диагностике. По этим данным, хорион и амниотическая жидкость, даже в небольшом количестве, отражают мутации мтДНК всего плода, и уровень гетероплазии стабилен во время беременности, по крайней мере, позже 10 нед. Такие данные, однако, не меняют сложившееся мнение о недостаточной информативности и нецелесообразности пренатальной ДНК-диагностики МБ с митохондриальным наследованием.

1.2.1.5. Поздний Ли-подобный синдром

Синдром Ли (Leigh) — преимущественно ранняя и очень тяжелая болезнь: большинство случаев манифестирует до 2 лет и заканчивается летально до 5 лет. Первое описание болезни у ребенка с тяжелой энцефалопатией и дыхательными расстройствами, умершего в 7 мес, принадлежит английскому патоморфологу Leigh (1951). Это самая распространенная МБ младенческого возраста, частота составляет 1:40 000 человек (Finsterer et al., 2008). Другое название — подострая некротизирующая энцефаломиелопатия — отражает характерную патоморфологическую картину билатеральных симметричных очагов некроза в базальных ганглиях, среднем мозге, мозжечке, продолговатом и спинном мозге: в процесс вовлечены области ЦНС с наибольшей интенсивностью окислительного метаболизма. Болезнь развивается в результате недостаточности комплексов дыхательной цепи, активности пируватдегидрогеназы и нарушений биогенеза коэнзима Q и отличается чрезвычайной *генетической гетерогенностью*: известно более 10 митохондриальных и около 100 ядерных генов, вызывающих синдром Ли. Вклад отдельных генетических форм неодинаков, некоторые демонстрируют региональное накопление: одна из форм с митохондриальным наследованием — в Квебеке, одна из моногенных — на Фарерских островах (Ruhoy & Saneto, 2014). Многообразная *клиническая картина* включает задержку/регресс психомоторного развития, АЗН, офтальмоплегию, птоз, нистагм, дыхательные расстройства стволового происхождения, пирамидные симптомы, реже дистонию, эпилепсию, атаксию, тремор, периферическую нейропатию; характерен лактат-ацидоз. Типичный *МРТ-признак* — симметричная гиперинтенсивность сигнала в режиме T2 с глубоких отделов серого вещества: таламусов, хвостатого и чечевицеобразного ядер, областей силвиева водопровода и покрышки среднего мозга. Немногочисленные *случаи с началом во взрослом возрасте относят к синдрому Ли* именно по характерной для него *патоморфологической и/или МРТ-картине*: связи этих случаев с определенным геном мтДНК нет, клиническая картина вариабельна. В одном из первых молекулярно верифицированных случаев была найдена самая частая при NARP и раннем синдроме Ли мутация m.8993T>G в гене *MT-ATP6* (Nagashima et al., 1999), но в прочих наблюдениях обнаружены различные мутации, в том числе типичные для других МБ. Далеко не все поздние случаи подтверждены анализом ДНК (значительная часть относится к «домолекулярному»

периоду), и диагноз основан на патоморфологических и/или КТ/МРТ-данных. Кроме случаев с поздним началом, описаны больные с началом синдрома Ли в детстве, дожившие до взрослого возраста, когда был установлен диагноз (Campos et al., 1997; Malandrini et al., 1998; Finsterer et al., 2008).

Клиническая картина синдрома Ли у взрослых может быть такой же, как у детей (Nagashima et al., 1999), но чаще более разнообразна или имеет атипичные признаки, например отсутствие лактат-ацидоза и др. (Kalima et al., 1979; Ho et al., 1979; Mazo et al., 1984; Gray et al., 1984; Delgado et al., 1987; Kissel et al., 1987; Reynaud et al., 1988; Fulham et al., 1988; Goldenberg et al., 2003; Malojcic et al., 2004; Huntisma et al., 2005; Piao et al., 2006; Wick et al., 2007; Finsterer et al., 2008; Mermigkis et al., 2013). McKevie и соавт. (2012) проанализировали 13 поздних случаев, включая собственное наблюдение: в 11 из них диагноз был патоморфологическим и лишь в одном (Nagashima et al., 1999) молекулярно-генетическим. Возраст начала у 12 ранее описанных больных варьировал от 17 до 55 лет, а в наблюдении авторов достигал 74 лет. Имелись все варианты течения: острое, подострое и хроническое в течение ряда лет. Длительность болезни у 11 умерших колебалась от 2 нед до 15 лет. У больного с 15-летним сроком болезни в 17 лет появилась двигательная неловкость, с 22 лет — падения, головокружения, затем дизартрия, дисфагия, атаксия и спастичность, с 32 лет перестал ходить, в том же возрасте умер; сходную картину имел брат, умерший в 27 лет (Piao et al., 2006). Двое из 13 больных на момент описания были живы, у одной из них, 22-летней женщины, после острого фебрильного заболевания развился фульминантный синдром Ли с последующим значительным улучшением и положительной динамикой МРТ-картины (Goldenberg et al., 2003). Собственное наблюдение McKevie и соавт. — самый старший больной с патоморфологической картиной синдрома Ли. У ранее здорового 74-летнего мужчины начался быстрый когнитивный регресс. При МРТ в режиме T2 было выявлено симметричное усиление сигнала с базальных ганглиев и таламусов, распространявшееся на основание лобных долей, при позитронно-эмиссионной томографии — диффузное угнетение метаболизма коры лобных, височных и теменных долей, предклинья, задней поясной извилины, таламусов, хвостатых и чечевицеобразных ядер, при биохимическом обследовании — умеренный дефицит витамина B₁₂. Проводилась дифференциальная диагностика с энцефалопатией Вернике неалкогольного генеза. В течение месяца на фоне терапии (витамины, короткий курс метилпреднизолона)

больной стал активнее, лучше контактировал, но когнитивные нарушения оставались выраженными. Вскоре неожиданно развился интрамуральный инфаркт с летальным исходом. При патоморфологическом исследовании выявлены симметричный некроз черной субстанции и серого вещества вокруг силвиева водопровода, в скелетных мышцах — снижение активности СОХ, при биохимическом исследовании мышечной ткани — избирательная недостаточность комплекса IV дыхательной цепи. Несмотря на очень позднее начало, случай соответствовал диагностическим критериям синдрома Ли (Rahman et al., 1996), однако мутацию мтДНК не обнаружили (McKevie et al., 2012).

Mermigkis и соавт. (2013) описали поздний синдром Ли с картиной тяжелой подострой стволовой энцефалопатии. У больного без семейной отягощенности и с судорогами в раннем анамнезе в 24 года внезапно началась диссомния с апноэ сна, через неделю в течение 3 дней развились выраженные атаксия и дизартрия. При обследовании отмечены также глазодвигательные симптомы, дистония и дистальная слабость рук, при МРТ — картина синдрома Ли. На фоне лечения большими дозами тиамина, витаминов С и Е, коэнзима Q и проведения ночной вентиляции легких под постоянным положительным давлением наблюдались значительное клиническое улучшение и положительная динамика МРТ-картины; ДНК-верификация не проводилась.

Несмотря на несомненную значимость морфологических и биохимических методов диагностики, наиболее интересны ДНК-верифицированные случаи.

Первым, очевидно, было наблюдение с ранее не описанной мутацией m.1644G>T в гене *MTTVal*. У 43-летней женщины-пробанда, слабо учившейся в школе, после 25 лет отмечены когнитивный регресс, глазодвигательные расстройства, пигментная дегенерация сетчатки, миоклонии пальцев рук, атактическая походка; картина МРТ была типичной для синдрома Ли, в мышечной ткани отсутствовали RRF. Брат 38 лет страдал эпилепсией с 20 лет, позже — сахарным диабетом; имелись когнитивные и личностные изменения, негрубая экстрапирамидная симптоматика и изменения КТ, характерные для синдрома Ли. У необследованной 29-летней сестры в 26 лет появилась дизартрия без других расстройств. Фенотип трехлетней дочери сестры включал задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию и атаксию, гипертрофическую кардиомиопатию. У всех троих были повышены уровни лактата в крови и ЦСЖ. Гетероплазмия в крови и мышечной ткани составила у пробанда 65 и 71%, у брата 80 и 87%,

у ребенка — 87% в крови и 90% в кожных фибробластах. Мать умерла в 59 лет от инфаркта миокарда, страдала глухотой и диабетом, неврологических расстройств не было. Симптомы больных и течение были близки к MERRF, но данные КТ/MPT соответствовали синдрому Ли (Chalmers et al., 1997).

Большая-японка с 37 лет страдала диабетом 1-го типа, затем присоединились мышечная слабость, упорная тошнота и рвота, анемия, еще позже — головокружение, нистагм, слепота и глухота, при МРТ выявлено симметричное усиление сигнала с медиальной части таламуса и серого вещества вокруг силвиева водопровода. Смерть наступила в 43 года; при аутопсии обнаружены четко отграниченные очаги некроза, соответствующие данным МРТ. Мутация m.8993T>G гена *MT-ATP6* найдена в тканях мозга, скелетных мышц, миокарда, печени, почек и поджелудочной железы (Nagashima et al., 1999).

У 38-летней женщины-пробанда из корейской семьи отмечались прогрессирующая слабость конечностей и когнитивные нарушения, с 28 лет двусторонняя АЗН; страдала множественным липоматозом (неоднократно оперирована), артериальной гипертензией, дислипидемией; менопауза наступила в середине 4-го десятилетия. У матери, дяди и трех сибсов с потерей зрения ранее исключена АЗН Лебера. При обследовании у пробанда были выявлены мнестические и парциальные когнитивные расстройства, нетяжелая проксимальная миопатия без RRF и других признаков митохондриальной патологии в биоптате, двусторонний некроз скорлупы при МРТ, лактат-ацидоз 4,8 ммоль/л. Вскоре присоединился сахарный диабет, выросли изменения МРТ. При повторном обследовании после статуса тонико-клонических припадков отмечены двусторонняя офтальмоплегия, дисфагия, дыхательные расстройства; на фоне лечения состояние стабилизировалось, глотание и дыхание нормализовались, но в дальнейшем передвигалась на коляске. У 42-летней сестры, с 27 лет страдавшей АЗН, с 35 лет начала снижаться память, в 40 лет появились слабость конечностей и дизартрия; МРТ-картина, как и у пробанда, была типичной для синдрома Ли. У обеих больных, 65-летнего дяди и здоровой сестры 30 лет найдена мутация m.8344A>G, типичная для MERRF и описанная у нескольких больных с ранним синдромом Ли; при позднем синдроме Ли, на который указывали ряд симптомов пробанда и изменения МРТ, эта мутация была найдена впервые (Han et al., 2014).

В итальянской семье сочетались ранний и поздний синдром Ли. У 26-летней женщины-пробанда в 22 года остро возникли диплопия и нечеткость зрения, через неделю подостро — птоз, тахикардия,

дыхательная недостаточность, затем генерализованные припадки (контролируемые); в статусе отмечены птоз-офтальмопарез, выраженная атаксия (ходьба с двусторонней поддержкой, дисметрия), отсутствие миопатии; выявлен выраженный лактат-ацидоз в крови и ЦСЖ, при МРТ — билатеральные симметричные очаги в стволе, покрывке среднего мозга, субкортикальных затылочных областях, базальных ганглиях и зубчатых ядрах мозжечка. У брата в 4 года на фоне острой респираторной инфекции с фебрилитетом подостро возник эпизод атаксии, в 7 лет также при интеркуррентной инфекции остро появились спутанность сознания, атаксия, КТ была нормальной; диагностировали энцефаломиелит; через 2 нед развилась кома с летальным исходом. У матери была легкая умственная отсталость, вероятно, независимая. У пробанда найдена мутация m.9176T>C с гетероплазмией 99% в нескольких исследованных тканях, у матери — с гетероплазмией 30% (Ronchi et al., 2011). Эта мутация неоднократно описана при младенческом и детском синдроме Ли: уровень гетероплазмии колебался от 93% до гомоплазмии, дети умирали рано, лишь одна больная была жива в 22 года (Campos et al., 1997). В наблюдении Ronchi и соавт. необычны и позднее начало у пробанда при почти гомоплазмии, и выраженные внутрисемейные различия.

Еще более яркое разнообразие демонстрирует бельгийская семья с мутацией m.14487T>C субъединицы 6 комплекса I дыхательной цепи. В четырех поколениях семьи насчитывалось 12 больных, 8 из которых обследованы клинически и молекулярно-генетически, троим проведена мышечная биопсия. Шесть больных с младенческим синдромом Ли умерли в раннем возрасте, из них обследованы трое: обнаружены гомоплазмия в крови и мышечной ткани, отсутствие RRF. Трое больных страдали поздней миоклонус-эпилепсией с сопутствующими симптомами в разных сочетаниях (АЗН, глухота, диабет, дистония, деменция), одна из них, умершая в 74 года, не обследована, у двух других 32 и 28 лет найдены изменения МРТ, характерные для синдрома Ли, при анализе ДНК гетероплазмия в крови 36 и 52%, в мышцах 97 и 99%. Наконец, трое взрослых членов семьи имели нетяжелые фенотипы (мигрень с аурой; субклиническая АЗН; диабет в сочетании с глухотой) и гетероплазмию в клетках крови 8–35% (Dermaut et al., 2010). Это еще один (хронологически первый) пример поздних фенотипов синдрома Ли с мутацией, ранее описанной лишь при детских формах.

Разнообразие симптомов и течения обуславливают широкий *дифференциально-диагностический круг*, включающий, помимо других МБ и нейрометаболических болезней, острые нейроинфекции, НМК

и другие формы с острым/подострым течением. На долабораторном этапе важнейшую роль играет нейровизуализация.

Лечение проводят по общим принципам для МБ. В некоторых наблюдениях подчеркивается эффект включения в терапию высоких доз тиамина как кофактора пируватдегидрогеназы, однако длительного эффекта тиамина и других витаминов группы В нет (Ruhoy & Saneto, 2014), а положительная динамика «обострений» может отражать естественное течение болезни.

МТК имеет те же сложности, что при других МБ с точечными мутациями мтДНК.

1.2.1.6. Неклассифицируемые фенотипы

Помимо синдромальных атипичных и смешанных фенотипов есть случаи МБ с началом в юношеском и взрослом возрасте, не укладывающиеся в очерченные синдромы. Так, у 61-летней женщины в 30 лет развилась катаракта, в 39 лет глухота, в 57 лет атаксия, в 60 лет сахарный диабет 2-го типа. У 30-летней дочери глухота и катаракта появились в начале 3-го десятилетия, выявлена нарушенная толерантность к глюкозе. Не описанная ранее мутация m.12258C>A в гене *MTT*Ser2 имела уровень гетероплазмии в мышечной ткани 68% у матери и 85% у дочери, в крови — 20 и 45% соответственно (Lynn et al., 1998). Другим примером является необычный фенотип с преобладанием дистонии в семье с гомоплазмией по мутации m.5861A>G в гене *MTT*Cys: болезнь двух братьев в младшем поколении началась в конце 2-го десятилетия и проявлялась прогрессирующей дистонией конечностей, эпилепсией и тремором; у двух сибсов в старшем поколении, заболевших на 5-м десятилетии, первым симптомом была дистония, у одного развилась эпилепсия, у другого бульбарные расстройства и птоз; лишь у одного из младших больных найдены изменения в мышечном биоптате: мозаично распределенные COX-дефицитные волокна (McFarland et al., 2007).

С развитием NGS выявление таких «индивидуальных» МБ растет.

1.2.2. Болезни с крупными перестройками митохондриальных генов

Болезни этой группы, в которую входят синдром Кирнса–Сейра, митохондриально наследуемая ПНО и синдром Пирсона, обычно являются спорадическими: мутации такого типа возникают *de novo*

в соматических клетках на начальных стадиях эмбриогенеза. Распространенность МБ с крупными делециями у взрослых составила в северо-восточной Англии 1,2/100 тыс. ($n = 18$) (Schaefer et al., 2008), в одной из областей Финляндии 1,6/100 тыс. ($n = 4$), такой же оказалась частота у новорожденных в другом финском регионе ($n = 2$) (Remes et al., 2005). Очевидно, частота возникновения крупных делеций мтДНК всюду примерно одинакова. С юношеским и взрослым возрастом связаны ПНО и часть случаев синдрома Кирнса–Сейра.

В нашей лаборатории крупные делеции мтДНК найдены у 25 больных с фенотипами ПНО и синдрома Кирнса–Сейра.

1.2.2.1. Синдром Кирнса–Сейра

Синдром Кирнса–Сейра (OMIM 530000) выделен в 1958 г. Kearns и Saure, наблюдавшими двух больных из клиники Мэйо (США), в 1965 г. Kearns описал 9 неродственных больных. Это одна из первых молекулярно расшифрованных МБ (Zeviani et al., 1988). Крупные делеции обнаруживают примерно в 90% случаев (Chinnery et al., 2004), у некоторых больных они сочетаются с дупликациями (Poulton et al., 1989). Среди многочисленных крупных делеций, описанных при синдроме Кирнса–Сейра, есть частая: m.8470_13446del4977 (делеция 4977 п.н.). Делеции чаще выявляются в крови, но иногда обнаруживаются лишь в мочевого осадке или мышечном биоптате, что надо учитывать в практической ДНК-диагностике.

Синдром Кирнса–Сейра — *многосистемная и многосимптомная болезнь*. Наиболее типичны ПНО (птоз/офтальмопарез), пигментная дегенерация сетчатки, атаксия, нарушение сердечной проводимости; другие частые симптомы — низкорослость, нейросенсорная глухота, деменция, скелетная миопатия, полинейропатия, сахарный диабет, гипопаратиреоз. Одним из основных диагностических критериев считалось начало до 20 лет (Rowland et al., 1983). Работы последних лет включают случаи и с более поздней манифестацией (Khambatta et al., 2014), но чаще болезнь начинается в детстве или подростковом возрасте. Первыми симптомами нередко бывают птоз и/или офтальмопарез, непереносимость физических нагрузок, снижение сумеречного зрения; возможна дисфагия из-за слабости орофарингеальных мышц или недостаточности верхнего пищеводного сфинктера (Kornblum et al., 2001; Aure et al., 2007). Основным симптом поражения ЦНС — атаксия; может развиваться деменция на фоне предшествующего нормального интеллекта либо негрубой умственной отсталости; эпилепсия наблюдается

очень редко, как и НМК, но есть единичные наблюдения эмболических инсультов кардиогенной природы. Поражение скелетных мышц проявляется проксимальной миопатией разной степени, иногда только повышенной утомляемостью. Нейропатия может носить субклинический характер. Нарушения сердечной проводимости также варьируют по тяжести, в части случаев требуя имплантации электрокардиостимулятора или дефибриллятора; кардиомиопатия возникает значительно реже (Limongelli et al., 2010). Пигментная дегенерация сетчатки проявляется снижением сумеречного зрения, острота зрения страдает меньше (Grunland et al., 2010). Характерные эндокринопатии — сахарный диабет, гипопаратиреоз, дефицит гормона роста (причина низкорослости), нарушения менструального цикла. Описана патология почек — канальцевый ацидоз, причем этот редкий симптом может быть первым. Отдельные симптомы не взаимосвязаны и комбинируются в разных сочетаниях. Типичным считается повышенное содержание белка в ЦСЖ (более 100 мг/дл). Лактат-ацидоз в крови/ЦСЖ и RRF в мышцах характерны, но далеко не обязательны. При МРТ в части случаев выявляют очаговые изменения белого вещества, нередко в сочетании с церебральной или церебеллярной атрофией, неоднократно описана кальцификация базальных ганглиев; возможно отсутствие изменений. По данным большинства авторов, смерть наступает в молодом возрасте (Di Mauro & Hirano, 2011).

Yamashita и соавт. (2008) описали 136 больных с делециями мтДНК, из которых 33 (24%) соответствовали диагностическим критериям синдрома Кирнса—Сейра; в этих случаях диагноз установили до 20 лет, ПНО имела у всех больных, частыми были глухота, низкорослость, диабет 1-го типа.

Khambatta и соавт. (2014) проанализировали данные о 35 больных с синдромом Кирнса—Сейра, прошедших в 1976–2009 гг. через клинику Мэйо, где в свое время «открыли» болезнь. В этой самой большой выборке из одного медицинского учреждения преобладали мужчины (69%), 34 больных имели европейское происхождение, лишь один был афроамериканцем. Возраст начала в 27 случаях, где он был известен, составил в среднем 17 лет (причем 10 человек заболели в 20–40 лет), а средний возраст установления диагноза — 26 лет. Крупные делеции мтДНК обнаружены у 12 из 15 обследованных (80%), признаки митохондриальной миопатии в биоптате — у 15 из 17 (88%). У 16 больных диагноз был только клиническим. Семейные случаи отсутствовали, в одной семье имелось указание на другую МБ. У 16 больных первым

симптомом был птоз, у 2 — диплопия, у 3 — признаки пигментной дегенерации сетчатки (офтальмоскопическая картина «соли с перцем»), у одного снижение зрения без объективных признаков; в 4 случаях болезнь началась с мышечной слабости; у единичных больных начальными признаками были атаксия, снижение слуха и задержка полового развития, у 6 — неспецифичные эндокринные симптомы. В процессе наблюдения (в среднем 11 лет) частота симптомов была следующей: офтальмопарез — 89%, птоз — 86% (больше половины больных с птозом оперированы), мышечная слабость разной степени — 77%, пигментная дегенерация сетчатки — 71%, атаксия — 46%, глухота — 40%, дисфагия — 31%, когнитивные нарушения — 31%, дизартрия — 14%, эпилепсия — 14%, сахарный диабет — 14%, гипотиреоз — 9%, хроническая надпочечниковая недостаточность — 6%; частыми были кардиологические расстройства: кардиогенные обмороки (17%), дилатационная кардиомиопатия (17%), остановка сердца в анамнезе (14%), треть больных имели электрокардиостимулятор или кардиовертер-дефибриллятор. Повышение белка в ЦСЖ выявлено лишь у 2 из 6 больных, которым исследовали ЦСЖ. При последнем по времени посещении клиники 72% больных ходили самостоятельно, 11% — с опорой, 17% пользовались коляской. Двигательная инвалидизация коррелировала с когнитивными расстройствами, но не с другими симптомами. За период наблюдения умерли лишь 4 больных (11%), в том числе двое заболевших во взрослом возрасте; у всех произошла внезапная сердечная смерть. Эти данные меняют некоторые устоявшиеся представления о синдроме Кирнса—Сейра. В частности, показано, что начало может быть более поздним, чем считается и указывается в диагностических критериях, а течение — более благоприятным: большинство больных дожили до среднего возраста, многие без инвалидизации. В то же время отмечена высокая частота сердечно-сосудистых расстройств у взрослых, а эндокринная патология оказалась не столь частой; ПНО и пигментная дегенерация сетчатки не были облигатными, атаксия и глухота имелись менее чем в половине случаев. Однако даже с учетом этих корректив синдром Кирнса—Сейра — тяжелая болезнь с поражением многих органов и систем, включая жизненно важные.

Большинство наших наблюдений относится к детскому возрасту.

Приводим *случай синдрома Кирнса—Сейра* во взрослом возрасте.

Больная Ст. 33 лет обратилась в МГНЦ по поводу впервые предположенной МБ. Наследственность не отягощена, родители и сыновья 8 и 1,5 лет здоровы. Развивалась без отклонений до 13 лет, когда «после гриппа» начал постепенно снижаться

слух: односторонняя нейросенсорная тугоухость I степени прогрессировала до двусторонней глухоты (IV степень); с 20 лет пользуется слуховым аппаратом и считает с губ, к дефекту слуха адаптирована. С 22 лет страдает диабетом 1-го типа, который хорошо контролируется. С 27 лет прогрессирующий тремор рук D>S, затрудняющий письмо. В 31 год при профилактическом офтальмологическом осмотре выявлена пигментная дегенерация сетчатки с удовлетворительной остротой зрения 0,6–0,9D; предполагали синдром Ашера (аутосомно-рецессивная болезнь, включающая нейросенсорную глухоту и пигментную дегенерацию сетчатки). Снижения сумеречного зрения не ощущает, в последнее время с трудом читает: «слезятся глаза». Повышенной утомляемости, слабости, изменений походки нет; иногда легкая неустойчивость в положении стоя (не при ходьбе). Нет также кардиологических жалоб, ЭКГ без признаков аритмии. При МРТ выявлены симметричные очаговые изменения белого вещества перивентрикулярной локализации: гиперинтенсивность сигнала в режимах T2 и FLAIR, гипоинтенсивность в режиме T1 (рис. 9). ЭНМГ не проводили. Активность КФК в норме. Больная имеет экономическое образование, до рождения второго ребенка работала логистом; инвалидность по глухоте оформлена лишь в 32 года. При осмотре: средний рост, нормальное телосложение; правосторонний птоз I–II степени (больная и близкие его не замечали), движения глазных яблок не ограничены,

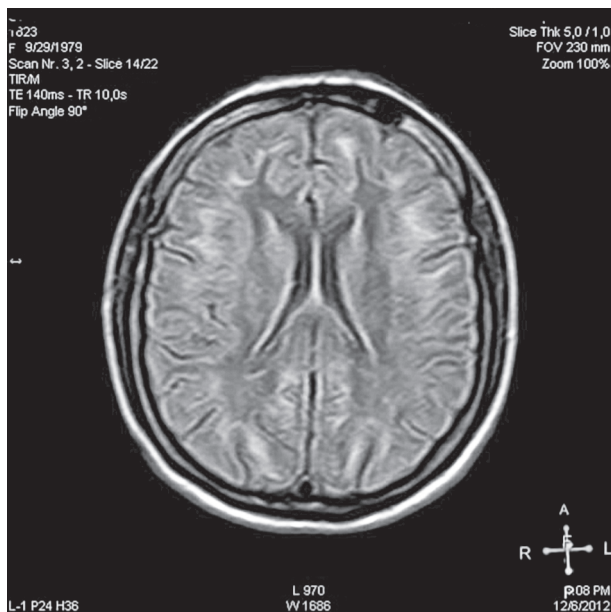


Рис. 9. Магнитно-резонансная томограмма больной Ст. Диагноз: поздний синдром Кирнса–Сейра

ослаблено надувание щек D>S, слегка опущен правый угол рта, назолалия (из-за глухоты), глотание не нарушено; амиотрофий нет, мышечная сила, рефлексy, чувствительность сохранены, умеренная интенция при пальце-носовой пробе, при статическом напряжении тремора нет, устойчива в позе Ромберга, походка обычная, ходит на носках и пятках, неуверенно идет по прямой линии. Интеллект явно не снижен, но несколько эйфорична, недооценивает свое состояние, часто перебивает и переспрашивает врача (не из-за глухоты), при этом мало интересуется болезнью: не читала медицинские документы, не знала прежних диагнозов; ранее к генетику не обращалась, при консультации сама не поинтересовалась прогнозом здоровья детей. Клиническая картина, включавшая нейросенсорную глухоту, диабет, субклиническую пигментную дегенерацию сетчатки, односторонний легкий птоз, тремор рук и минимальную атаксию, негрубые психические нарушения и очаговые изменения МРТ, указывала на нетяжелый синдром Кирнса–Сейра. Диагноз подтвержден анализом ДНК: при поиске крупных перестроек мтДНК методом long-ПЦР обнаружена делеция размером около 7,5 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) в районе между 6380–16 567 мтДНК: в клетках крови — в состоянии гетероплазмии (40%), в эпителиальных клетках мочевого осадка — гомоплазмии. Рекомендовано комплексное медицинское наблюдение, сообщено о низком риске болезни для детей. По сведениям через 2,5 года: женщина не работает, ведет домашнее хозяйство, посещает тренажерный зал; немного усилился тремор рук, в остальном (включая состояние сердца: регулярно обследуется) ухудшения нет.

Особенности случая — позднее проявление ряда симптомов и неполная, относительно мягкая клиническая картина без ряда типичных признаков.

1.2.2.2. Прогрессирующая наружная офтальмоплегия

ПНО, связанная с крупными делециями мтДНК, — гораздо более доброкачественная форма, начинающаяся в молодом или среднем возрасте, имеющая сравнительно нетяжелую клиническую картину и не влияющая на продолжительность жизни. Крупные делеции мтДНК обнаруживаются примерно у 50% больных с фенотипом ПНО (Chinnery et al., 2004). Нередко (чаще, чем при синдроме Кирнса–Сейра) мутации отсутствуют в крови, и для их поиска нужен анализ мочевого осадка или мышечного биоптата. Как и при синдроме Кирнса–Сейра, лактат-ацидоз и RRF выявляются не всегда. Симптоматика может ограничиваться глазодвигательными нарушениями, но нередко включает скелетную миопатию и другие признаки, в том числе пересекающиеся с синдромом Кирнса–Сейра.

Следующее *наблюдение* — пример поздней ПНО с делецией мтДНК.

Большая Куз. 45 лет обратилась в МГНЦ по поводу впервые заподозренной миопатии с офтальмоopleгией. Наследственность не отягощена: мать 74 лет, сестра 36 лет

и дочь 23 лет здоровы, отец умер в 68 лет от инсульта. Болезнь началась в 30 лет с двустороннего прогрессирующего птоза. С 40 лет заметила ограничение движений глаз (для взгляда в стороны приходится повернуть голову), умеренную прогрессирующую слабость в кистях (не может носить тяжести); был период трудностей ходьбы (спотыкалась, падала), затем походка улучшилась, но бегать не может. Наблюдалась с диагнозом «хронический полимиозит», на момент обращения получала глюкокортикоиды без эффекта. Зрение, слух, состояние сердца в норме; дисменорея. Активность КФК нерезко повышена: 425 Ед/л. ЭНМГ: первично мышечное поражение. МРТ головного мозга без диагностически значимых изменений. Осмотр: двусторонний птоз II–III степени, тотальная офтальмоплегия, легкая дисфония (не замечавшаяся больной и окружающими), снижение глоточного рефлекса; амиотрофий нет, икроножные мышцы умеренно гипертрофированы, в руках сила и рефлексы сохранены, в ногах легкий перонеальный парез (с трудом ходит на пятках), арефлексия; чувствительность и координация не нарушены. Были исключены частые мутации гена *POLG* и типичная мутация гена *PABPN1*, ответственного за окулофарингеальную мышечную дистрофию. При анализе мтДНК клеток крови найдена крупная делеция в состоянии гетероплазмии. Рекомендованы отмена гормонов под наблюдением врача, хирургическая коррекция птоза; сообщено о низком риске болезни для дочери.

В этом случае глазодвигательным нарушениям сопутствует нетяжелая скелетная миопатия; дистальная слабость позволяла предположить полинейропатию, однако при ЭНМГ она не выявлена. Связь дисменореи с основным заболеванием возможна, но не подтверждена.

ПНО в **семье Кис** стала неожиданной находкой. Мать 46 лет и 23-летний сын обратились в МГНЦ по поводу эпилепсии у сына. На приеме обратили на себя внимание птоз и офтальмопарез у матери. При поиске крупных делеций мтДНК у нее обнаружена делеция размером 7 т.п.н. с уровнем гетероплазмии 20% в крови и 70% в моче; у сына делеция отсутствует, другой генетической патологии не найдено, эпилепсия расценена как идиопатическая многофакторная.

Pfeffer и соавт. (2011), проведя ретроспективный анализ 40 больных с поздней ПНО, обусловленной крупными делециями, обнаружили неожиданно частое многосистемное поражение: у 60% желудочно-кишечные расстройства, у 40% мигрень, у 23% эндокринная патология (причем болезни щитовидной железы чаще, чем диабет), у 44% аксональная полинейропатия, подтвержденная ЭНМГ и в ряде случаев субклиническая, у 26% миопатия; при этом такие типичные признаки синдрома Кирнса–Сейра, как аритмия и пигментная дегенерация сетчатки, были редки: 5 и 2,5% соответственно.

ПНО с сопутствующими симптомами обозначают как «ПНО+» (или «тяжелая ПНО»). Раньше термин «ПНО+» был синонимом синдрома

Кирнса—Сейра, сейчас так называют случаи, выходящие за рамки ПНО, но без достаточных симптомов для типичного синдрома Кирнса—Сейра. Встречаются также названия «синдром Кирнса—Сейра минус» или «неполный синдром Кирнса—Сейра» (так можно, например, обозначить диагноз у нашей больной Ст.) Терминологические варианты указывают на то, что две формы не всегда четко разграничиваются: существуют различные промежуточные фенотипы. Разнообразие синдрома Кирнса—Сейра и ПНО с наличием промежуточных форм заставляет возвращаться к вопросу о гено-фенотипической взаимосвязи: влиянии размера делеции и ее локализации в митохондриальном геноме на формирование клинической картины. В ранних исследованиях сложилось представление об отсутствии такой зависимости (Zeviani et al., 1988; Holt et al., 1989; Moraes et al., 1989; Rotig et al., 1995): фенотип связывали с уровнем гетероплазмии, распределением мутантной ДНК в тканях и подверженностью разных тканей нарушениям окислительного метаболизма (пороговым эффектом), но не с характером делеции. Действительно, частая делеция, например, обнаруживается при разных фенотипах синдрома Кирнса—Сейра. Однако результаты нескольких более поздних работ неоднозначны: Yamashita и соавт. (2008) выявили связь размера делеции с возрастом начала и тяжестью болезни; Lopez-Gallardo и соавт. (2009) не обнаружили этой зависимости; Sadkovic и соавт. (2010) показали ограниченную взаимосвязь. Что касается локализации делеции, ее связь с возрастом начала и клинической картиной показали и Yamashita и соавт. (2008), и Lopez-Gallardo и соавт. (2009), но сами данные о характере этой связи не совпали. Убедителен анализ 87 случаев МБ с единичными крупными делециями мтДНК из Центра митохондриальных болезней Ньюкасла (Англия): выявлена корреляция клинических характеристик (возраст начала и прогрессирование по Ньюкаслской шкале МБ у взрослых) с размером делеции, гетероплазмией в мышечной ткани и локализацией делеции в митохондриальном геноме. Более того, эта корреляция показана и при метаанализе 256 литературных описаний. На основе полученных данных разработан подход к прогнозированию клинической картины и ведению больных (Grady et al., 2014).

Дифференциальный диагноз синдрома Кирнса—Сейра и ПНО проводят с широким кругом болезней в зависимости от конкретного фенотипа. В их числе NARP, болезнь Рефсума (см. раздел 3.2), другие наследственные и ненаследственные атаксии и полинейропатии, болезни мышц с птозом и/или офтальмопарезом: миастения, окулофарингеальная

мышечная дистрофия, миотоническая дистрофия 1-го типа, формы ПНО с ядерным наследованием (см. раздел 1.3), а также нейросенсорная глухота, пигментная дегенерация сетчатки и их сочетание (как при синдроме Ашера), первичные эндокринные болезни. Фенотип, сходный с синдромом Кирнса–Сейра, описан при компаунд-гетерозиготности по различным мутациям в ядерном гене *RRM2B*: у одной из 5 неродственных больных сходство с синдромом было выраженным, в 4 — частичным, без дегенерации сетчатки и аритмии (Pitceathly et al., 2011, 2012; см. раздел 1.3.5). Если при фенотипе синдрома Кирнса–Сейра не найдены крупные делеции, но есть множественные делеции мтДНК в мышцах и/или указания на аутосомно-рецессивное наследование, рекомендуют поиск мутаций *RRM2B* (избирательно либо с использованием NGS-панели).

Лечение неспецифичное. **Генетический прогноз** для сибсов и потомства больных с крупными единичными делециями мтДНК благоприятный.

1.3. МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ С ЯДЕРНЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ

С обеспечением функций митохондрий так или иначе связаны гены многих болезней нервной системы. Среди них болезни Фридрейха, Гентингтона, гепатолентикулярная дегенерация, часть наследственных спастических параплегий, нейродегенераций с накоплением железа в мозге (ННЖМ) и др. Список таких МБ в широком значении термина растет по мере выяснения механизмов действия известных генов и обнаружения новых.

Мы рассмотрим формы, при которых происходят качественные изменения мтДНК (накопление множественных делеций мтДНК в тканях) и/или количественные изменения (истощение мтДНК). Истощение мтДНК было впервые показано при синдроме Альперса, связанном с мутациями гена *POLG* (Naviaux & Nguen, 2004), и оказалось основой молекулярного патогенеза всей группы. Болезни, входящие в эту генетически гетерогенную группу, имеют общие симптомы, самым частым и типичным из них является ПНО, вынесенная в названия ряда форм. Такие аутосомно-доминантные формы обозначают как ПНО-А (международное обозначение: РЕОА), аутосомно-рецессивные — ПНО-В (РЕОВ), с нумерацией по хронологии идентификации генов (табл. 3).

Таблица 3. Прогрессирующие наружные офтальмоплегии и другие болезни с множественными делециями митохондриальной ДНК

Форма	ОМIM	Ген	Наследование
ПНО-A1	157640	<i>POLG (POLG1)</i>	АД
ПНО-A2	609283	<i>ANT1 (SLC25A4)</i>	АД
ПНО-A3	609286	<i>C10orf1 (Twinkle)</i>	АД
ПНО-A4	610131	<i>POLG2</i>	АД
ПНО-A5	613077	<i>RRM2B</i>	АД
ПНО-A6	615156	<i>DNA2 (DNA2L)</i>	АД
ПНО-B1	258450	<i>POLG (POLG1)</i>	АР
ПНО-B2	616479	<i>RNASEH1</i>	АР
«Чистая» АЗН1 «АЗН1+»	165500	<i>OPA1</i>	АД
	125250	<i>OPA1</i>	АД
MNGIE	603041	<i>TYMP</i>	АР

Примечание. АД — аутосомно-доминантное, АР — аутосомно-рецессивное, АЗН1 — АЗН 1-го типа, MNGIE — Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy (митохондриальная нейрожелудочнокишечная энцефаломиопатия).

Большинство МБ с множественными делециями мтДНК характерны для юношеского и взрослого, даже пожилого возраста. С ядерными генами в общей сложности связано около половины случаев МБ у взрослых. Это относится и к группе ПНО. Например, из 20 случаев МБ с офтальмопарезом оказалось 9 случаев с митохондриальным наследованием (крупные делеции мтДНК) и 11 с множественными делециями (Yu-Wai-Man et al., 2013). Первое место по частоте и клиническому многообразию занимают формы, связанные с геном *POLG*, в структуре семейной ПНО с множественными делециями мтДНК у взрослых они составляют 30–45% (Lamantea et al., 2002; Virgilio et al., 2008; Pitceathly et al., 2011). Формы, связанные с другими генами, гораздо более редки, некоторые описаны в единичных семьях. Второе место в структуре занимает ПНО-A3 (ген *C10orf2*): 15–30% случаев. Третьей до недавнего времени была ПНО-A2 (ген *ANT1*): 4–15% (Lamantea et al., 2002; Longley et al., 2006; Virgilio et al., 2008; Milone et al., 2009), но более частой оказалась ПНО-A5, связанная с геном *RRM2B* (Pitceathly et al., 2012).