

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2022 Том 14 №1



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2022 Vol. 14 №1

www.epilepsia.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта www.epilepsia.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.111>

ISSN 2077-8333 (print)
ISSN 2311-4088 (online)

Миоклоническая эпилепсия с разорванными красными волокнами в детском возрасте

Тадтаева З.Г.¹, Галустян А.Н.¹, Кривдина М.Ю.¹, Русановский В.В.¹,
Ефет Е.А.¹, Кривошеин А.Е.¹, Курицына Н.А.¹, Громова О.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 2119333, Россия)

Для контактов: Тадтаева Зара Григорьевна, e-mail: Tadtaeva2003@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Миоклоническая эпилепсия с разорванными красными волокнами (англ. myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF) – наследуемое по материнской линии заболевание, характеризующееся миоклонической эпилепсией, мозжечковой атаксией и прогрессирующей мышечной слабостью. Его развитие связано с наиболее часто (90% случаев) встречаемой точечной мутацией в позиции 8344 в гене митохондриальной лизиновой транспортной РНК – *MTTLys*. Диагностика вызывает определенные трудности в связи с недостаточной информированностью практикующих врачей о данной патологии и полиморфизмом клинических проявлений. Проведен краткий обзор литературных данных по современным представлениям о патогенезе заболевания, методам диагностики и возможностям медикаментозного лечения, а также описано клиническое наблюдение синдрома MERRF у ребенка 6 лет, обусловленного точечной мутацией в позиции 8344 в гене *MTTLys*. Девочка находилась под динамическим наблюдением в психоневрологическом отделении. Выполнено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включая молекулярно-генетическое тестирование. Представляют интерес прогрессивность и многосимптомность заболевания, легкое повышение лактат-ацидоза при отсутствии типичных нейровизуализационных и электромиографических изменений, что подтверждает необязательность их наличия при MERRF. Отмечено внутрисемейное клиническое разнообразие при отсутствии признаков болезни у матери. Высокоинформативным методом диагностики MERRF является молекулярно-генетическое тестирование. Установление генетического диагноза диктует необходимость медико-генетического консультирования для планирования семьи и предупреждения повторного рождения больного ребенка с наследственной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Миоклоническая эпилепсия с разорванными красными волокнами, MERRF, митохондрии, миоклонус, эпилепсия, миопатия, дети.

Статья поступила: 01.02.2022 г.; в доработанном виде: 28.02.2022 г.; принята к печати: 29.03.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Кривдина М.Ю., Русановский В.В., Ефет Е.А., Кривошеин А.Е., Курицына Н.А., Громова О.А. Миоклоническая эпилепсия с разорванными красными волокнами в детском возрасте. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2022; 14 (1): 28–36. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.111>.

Myoclonic epilepsy with ragged red fibers in childhood

Tadtaeva Z.G.¹, Galustyan A.N.¹, Krivdina M.Yu.¹, Rusanovsky V.V.¹, Efet E.A.¹, Krivoshein A.E.¹, Kuritsyna N.A.¹, Gromova O.A.²

¹ Saint Petersburg Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia)

² Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 2119333, Russia)

Corresponding author: Zara G. Tadtaeva, e-mail: Tadtaeva2003@mail.ru

SUMMARY

Myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF) is a maternally inherited disease characterized by myoclonic epilepsy, cerebellar ataxia and progressive muscle weakness. Development of the disease is associated with the most common (90% of cases) point mutation at position 8344 in the mitochondrial lysine transport RNA gene – *MTTLys*. The disease diagnostics causes certain difficulties due to the insufficient awareness of this pathology and polymorphism of clinical manifestations. The article presents a brief review of the literature data on current views on the disease pathogenesis, diagnostic methods and opportunities for drug treatment, and describes a clinical observation of a 7-year-old child with MERRF syndrome caused by a point mutation at position 8344 in the *MTTLys* gene. The girl was under dynamic supervision at the neuropsychiatric department. A comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was carried out that also included molecular genetic testing. The progredient progression and multiple symptoms of the disease, slightly increased lactate acidosis in the absence of typical neuroimaging and electromyographic changes are of interest in the observation, thereby confirming they might not necessarily be observed in MERRF. Intrafamily clinical diversity was noted in the absence of signs of the disease in paired mother. A highly informative method of MERRF diagnostics is provided by molecular genetic testing. Establishing a genetic diagnosis underlies a need for conducting medical and genetic counseling for family planning to prevent the re-birth of other sick siblings inheriting this pathology.

KEYWORDS

Myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF, mitochondria, myoclonus, epilepsy, myopathy, children.

Received: 01.02.2022; **in the revised form:** 28.02.2022; **accepted:** 29.03.2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest regarding this publication.

Authors' contribution

All authors contributed equally to this article.

For citation

Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Krivdina M.Yu., Rusanovsky V.V., Efet E.A., Krivoshein A.E., Kuritsyna N.A., Gromova O.A. Myoclonic epilepsy with ragged red fibers in childhood. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2022; 14 (1): 28–36 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.111>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Миоклоническая эпилепсия с разорванными красными волокнами в мышцах (англ. myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF) – редкое заболевание из группы митохондриальных энцефаломиопатий, характеризующее многосистемностью поражения и гетерогенностью фенотипических проявлений (OMIM 545000, синонимы: MERRF-синдром, синдром Фукухара, энцефаломиопатия с разорванными красными волокнами) [1, 2]. Заболевание обусловлено структурными нарушениями в ДНК митохондрий.

Термин «разорванные красные волокна» предложен В. Олсоном с соавторами в 1972 г. У пациентов с офтальмоплегией при биопсии мышечной ткани были обнаружены участки скопления пораженных митохондрий на периферии мышечного волокна, которые при окрашивании по методу Гомори приобретали красный цвет.

Было сделано предположение, что «разорванные красные волокна» могут быть признаком митохондриальной миопатии.

Первое подробное клиническое описание MERRF принадлежит японскому неврологу Н. Fukuhara (1980 г.), который наблюдал два клинических случая сочетания миоклонической эпилепсии, ассоциированной с «разорванными красными волокнами», с атаксией, снижением интеллекта и лактат-ацидозом в сыворотке крови у пациентов детского и подросткового возраста [3]. Это состояние также известно как синдром Фукухары.

Молекулярная основа / Molecular basis

Развитие синдрома MERRF обусловлено точечными мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) в виде замены нуклеотидной последовательности. В настоящее время известно не менее 18 мутаций, ответственных за

развитие заболевания [4]. Наиболее частой мутацией (m) в 80–90% случаев является замена аденина на гуанин в положении 8344 в гене митохондриальной транспортной РНК (тРНК) лизина (m. 8344T>C) – ген *MTTLys* [5]. Эта мутация оказывает воздействие на трансляцию белков, кодируемых мтДНК, нарушает сборку комплексов электронно-транспортной цепи, что приводит к снижению дыхательной функции митохондрий и окислительного фосфорилирования в клетках организма. Учитывая системный дефект энергетического метаболизма, поражаются наиболее энергозависимые органы и ткани с развитием мультисистемности и полиморфизма клинических симптомов. Более редкими являются мутации в том же гене (m. 8356T>C, m.8363G>A, m.8361G>A) [6]. Менее 5% мутаций приходится на гены, кодирующие тРНК, переносящие лейцин, фенилаланин и пролин соответственно, что также приводит к возникновению заболевания [6, 7].

Особенностью MERRF является материнский тип наследования. Популяционная частота заболевания в России неизвестна. По данным отдельных эпидемиологических исследований, распространенность MERRF, обусловленного мутацией A8344G, составляет от 0,39 до 1,5 случая на 100 тыс. человек во взрослой популяции ряда европейских стран и 0,25 случая на 100 тыс. человек – среди детского населения на западе Швеции [8–10].

Клиническая характеристика / Clinical characteristics

Возраст дебюта варьирует от 3 до 65 лет. Заболевание имеет прогрессирующее течение. Отсутствие патологических проявлений в начале жизни пациента и клинический полиморфизм патологии можно объяснить феноменом гетероплазмии – одновременного существования мутантных и нормальных мтДНК в одной клетке. При клеточном делении распределение мтДНК между дочерними клетками происходит в случайном порядке. Количество мтДНК с возрастом может увеличиваться и постепенно достигать уровня, способного вызвать клиническое проявление заболевания. Неравномерное распределение нормальной и мутированной мтДНК в разных органах и тканях определяет различие симптомов у пострадавших членов семьи.

Наиболее частыми симптомами MERRF являются мозжечковая атаксия, миоклонус, генерализованная эпилепсия, тремор, мышечная слабость. Отличительной особенностью заболевания выступает миоклонус – внезапные подергивания мышечных пучков или их групп в конечностях, лице или туловище, индуцируемые движением или намеренными движениями [1–3]. Миоклонии могут сочетаться с генерализованной эпилепсией, обычно характеризующейся резистентностью к медикаментозному лечению. Развитие эпилептических приступов связывают со снижением продукции энергии аденозинтрифосфата (АТФ), приводящим к нестабильности мембранного потенциала нервной клетки.

Миоклоническая эпилепсия при MERRF входит в группу прогрессирующих миоклонических эпилепсий,

к которым также относят болезнь Унферрихта–Лундборга, болезнь Лафора, различные формы нейрональных цероидных липофусцинозов и салидозов 1-го и 2-го типов. Наиболее частым типом приступов при MERRF является генерализованный миоклонический приступ. Другие типы приступов, зарегистрированные при MERRF, включают фокальные миоклонические, фокальные клонические и фокальные атонические, генерализованные миоклонические, тонико-клонические, атонические и миоклоническо-атонические приступы или типичные абсансы. У 69% больных миоклоническая эпилепсия сочетается с генерализованными тонико-клоническими приступами. В ряде случаев может развиваться эпилептический статус [11].

Мозжечковая атаксия отмечается в более чем 80% наблюдений и может подтверждать дегенеративные изменения спинocerebellарного тракта на ранней стадии болезни [12, 13]. Для синдрома MERRF характерны также полинейропатия, нейросенсорная тугоухость, кардиомиопатия и/или нарушения сердечного ритма, атрофия зрительного нерва, нарушения со стороны эндокринной и желудочно-кишечной систем, липоматоз, задержка физического развития, непереносимость физических нагрузок, постепенное снижение интеллекта [5]. В настоящее время для оптимизации диагностики и лечения предложен общий алгоритм оценки диагностики митохондриальных заболеваний, который применим также к MERRF [14].

Нейровизуализационные признаки / Neuroimaging signs

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) изменения головного мозга малоспецифичны. Обнаруживаются задержка миелинизации, атрофия головного мозга и мозжечка. На T2-взвешенной томограмме могут выявляться очаги высокой интенсивности белого вещества в области бледного шара, которые могут сочетаться с кальцификацией базальных ганглиев и зубчатого ядра мозжечка [15]. При этом в начале болезни патологические изменения на МРТ могут отсутствовать.

Важным дополняющим и уточняющим нейровизуализационным методом исследования головного мозга является магнитно-резонансная протонная спектроскопия, позволяющая измерить внутриклеточные концентрации таких структурных метаболитов, как холин, N-ацетиласпартат, глутамат/глутамин, лактат, креатин [16]. В исследованиях у пациентов выявляется увеличение уровня молочной кислоты и соотношения холина/креатина в базальных ганглиях на начальных стадиях развития заболевания [17].

Электрофизиологические исследования / Electrophysiological studies

Электроэнцефалографическая (ЭЭГ) картина при синдроме MERRF характеризуется эпилептиформной активностью, наличием генерализованных комплексов

«спайк–волна», диффузных медленных волн. Реже регистрируется фокальная активность, характерна фотосенситивность [18]. При проведении электроэнцефалографии отмечается снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц, свидетельствующее о миопатических изменениях [19].

Гистологическое исследование / Histological study

Одним из основных диагностических тестов MERRF является гистологическое исследование мышц. В мышечном биоптате выявляют атрофические изменения. При окрашивании гистологических срезов по методу Гомори наблюдаются «рваные красные волокна» в более чем в 5% мышечных волокон, образующие агломераты по периферии мышечного волокна с содержанием большого количества поврежденных митохондрий, изменением их формы и размеров. Важным гистохимическим маркером является дефицит цитохром-С-оксидазы в мышечных волокнах [16].

Лабораторная диагностика / Laboratory diagnostics

При биохимическом исследовании крови возможно небольшое повышение уровня молочной и пировиноградной кислоты в крови и/или спинномозговой жидкости даже у бессимптомных членов семьи пациентов [19, 20]. В 1,6–8% случаев отмечено повышение белка в ликворе [21]. При первичном обследовании больного выявляют также повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови, которое не является специфичным показателем для митохондриальной миопатии при MERRF, но может свидетельствовать о вовлечении в патологический процесс мышечной системы [22].

Лечение / Treatment

Терапия MERRF носит симптоматический характер и направлена на снижение прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациента. С этой целью больным назначают комбинации препаратов, способствующих улучшению функции митохондрий: коэнзим Q10, идебенон (синтетический аналог CoQ10), левокарнитин, креатина моногидрат, витамины группы В, включая фолиевую кислоту, антиоксиданты (витамины Е и С) [23]. Особое внимание уделяется диете с ограничением количества углеводов.

Пациенты с судорожным синдромом нуждаются в применении противоэpileптических препаратов (ПЭП). Несмотря на внедрение новых ПЭП, лечение эпилепсии при MERRF остается сложной задачей. В настоящее время препаратами выбора для терапии эпилепсии являются леветирацетам, топирамат, зонисамид, пирацетам и бензодиазепины. Противопоказано применение препаратов, влияющих на дыхательную цепь митохондрий [22, 24, 25]. В частности, вальпроевая кислота вызывает дисфункцию I и IV комплексов дыхательной цепи

митохондрий, нарушение образования АТФ и подавление функции ключевых ферментов β-окисления, приводящее к развитию вторичного карнитинового дефицита. Фенобарбитал ингибирует функцию I комплекса дыхательной цепи, снижает синтез АТФ и мембранный потенциал митохондрий. Разрабатываются также альтернативные методы лечения, включающие кетогенную диету и стимуляцию блуждающего нерва [26].

Клинические случаи MERRF в детском возрасте в доступной отечественной литературе нам не встречались. Представлено собственное клиническое наблюдение MERRF, обусловленного точковой мутацией митохондриальной ДНК m.8344A>G в гене лизинового транспортной РНК, которое служит иллюстрацией особенностей клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментальных методов исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / CASE REPORT

Больная Н., 7 лет, поступила в неврологическое отделение с жалобами на пароксизмы «подкашивания» ног с последующим падением и утратой сознания, «передергивания» в мышцах туловища, изменение походки, тремор верхних конечностей, быструю утомляемость при ходьбе. Девочка находилась под динамическим наблюдением в психоневрологическом отделении. Проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Молекулярно-генетическое тестирование выполнено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). Разрешение родителей на использование медицинских записей для публикации получено.

Анамнез жизни / Anamnesis of life

Наследственность отягощена по материнской линии: у матери в анамнезе в раннем детстве фебрильный судорожный синдром, у бабушки синдром паркинсонизма (не обследована), двоюродный дядя страдает приступами внезапного падения, нарушена походка (диагноз MERRF при обследовании подтвержден генетически), у троюродного брата прогрессирующая миоклоническая атаксия Ханта и симптоматическая эпилепсия с полиморфными пароксизмами (диагноз MERRF также подтвержден генетически). Больная родилась в срок путем кесарева сечения (многоводие, тазовое предлежание плода). Масса тела при рождении 4100 г, рост 56 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Раннее психомоторное развитие соответствовало возрасту.

Анамнез болезни / Anamnesis of disease

Первые признаки заболевания возникли в возрасте 6 лет с появления симптомов нейросенсорной тугоухости (непереносимость громких звуков, снижение слуха, шум в ушах). Через 4 мес появились утомляемость при ходьбе, мозжечковая атаксия, макрография и тремор при письме. Еще через 1 мес присоединились

миоклонически-астатические приступы длительно-стью 2–3 с до 5 раз в сутки.

При видео-ЭЭГ-мониторировании в состоянии сна и бодрствования выявлена эпилептиформная активность с акцентом в теменно-височно-затылочной области справа, при окончательном пробуждении зафиксированы миоклонические приступы.

Назначен леветирацетам в дозе 60 мг/кг/сут. На фоне терапии произошла трансформация приступов в миоклонические до 10 раз в сутки. Для улучшения эффекта в терапию добавлена пролонгированная форма вальпроевой кислоты. Отмечено урежение приступов до 1 раза в сутки, но выросла очаговая неврологическая симптоматика: усилилась атаксия, появились когнитивные нарушения (снижение памяти и скорости мышления), ухудшилась речь (дизартрия).

Учитывая типичный синдромокомплекс, характерный для митохондриальных заболеваний, рекомендовано генетическое обследование. При поступлении в психоневрологическое отделение проведена коррекция терапии с учетом результатов молекулярно-генетического исследования (выявлена точковая мутация митохондриальной ДНК m.8344A>G в гене tRNA-Lys в гомозиготном состоянии). Добавлены топирамат на фоне постепенной отмены пролонгированной формы вальпроевой кислоты, метаболическая и антиоксидантная терапия, что способствовало стабилизации состояния и урежению миоклоний до 1 раза в месяц.

Объективное исследование / Objective examination

При поступлении состояние средней тяжести. Соматический статус без особенностей. При внешнем осмотре наблюдается отставание в физическом развитии (масса тела 23,5 кг, рост 127 см).

Неврологический статус: нарушение речевых функций, дизартрия средней степени выраженности, дисфония, смешанная дислексия. Сглажена носогубная складка слева. Мышечный тонус верхних конечностей повышен по типу «зубчатого колеса». Сухожильные рефлексы в конечностях повышены, симметричные, D=S. Патологических стопных знаков нет. Двусторонний клонус стоп. При ходьбе атаксия, больная несколько отклоняется вправо. Интенционный тремор и мимоподражание при выполнении пальце-носовой пробы. Гиперкинезы: миоклонии мышц верхней части туловища. Нарушения чувствительности не выявлено. Менингеальные симптомы отрицательные. Высшие корковые функции: словарный запас ограничен, со школьной общеобразовательной программой не справляется.

Дополнительные методы обследования / Additional examination methods

Анализ крови

Клинический анализ крови без патологии. Биохимический анализ крови: лактат 4,7 ммоль/л (норма 0,00–

2,70 ммоль/л), глюкоза 4,40 ммоль/л (норма 3,30–5,50 ммоль/л), увеличение активности сердечного изофермента креатинкиназы MB 7,7 нг/мл (норма 0,0–3,4 нг/мл)

Магнитно-резонансная томография

При проведении МРТ головного мозга (Philips Ingenia 1.5T, Нидерланды) выявлена смешанная гидроцефалия заместительного характера. При протонной МР-спектроскопии значимых пиков липида и лактата не выявлено. Метаболические изменения в виде повышения пиков холина в белом веществе на уровне базальных ядер расценили как признаки продолжающегося незавершенного этапа миелинизации.

Электроэнцефалография

Исследование проведено на аппарате «Мицар-ЭЭГ» («Мицар», Россия). Возрастной ритм замедлен, деформирован. Нерегулярное региональное замедление биоэлектрической активности головного мозга в виде усиления тета-ритма в теменно-затылочных отведениях обоих полушарий. Генерализованные билатеральные вспышки эпилептиформной активности, высокоамплитудные комплексы «острая – медленная волна» (рис. 1).

Электронейромиография

При проведении электронейромиографии признаков поражения сенсорных и моторных волокон нервов верхних и нижних конечностей не выявлено.

Электрокардиография

Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 101 уд/мин. Ритм умеренно частый. Нормальное положение электрической оси сердца. Метаболические изменения с умеренным нарушением процессов реполяризации по нижнебоковой стенке левого желудочка. Эхокардиография без патологии.

Генетическое исследование

При генетическом исследовании выявлена точковая мутация митохондриальной ДНК m.8344A>G в гене tRNA-Lys в состоянии гомоплазии. Таким образом, на основании полученного генетического обследования ребенку выставлен диагноз: синдром MERRF, обусловленный мутацией в гене митохондриальной лизиновой тРНК *MTTLy*.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

MERRF – редкое митохондриальное заболевание, наследуемое по материнской линии, которое характеризуется мультисистемностью поражения и полиморфизмом клинических проявлений [1, 6]. Основными диагностическими критериями MERRF-синдрома являются: материнский тип наследования, наличие собственного митохондриального генома, кодирующего синтез полипептидов, образующих дыхательную цепь, гетероплазмия, значительный полиморфизм клинических проявлений с прогрессированием симптоматики и различными сроками манифестации, внутрисемей-

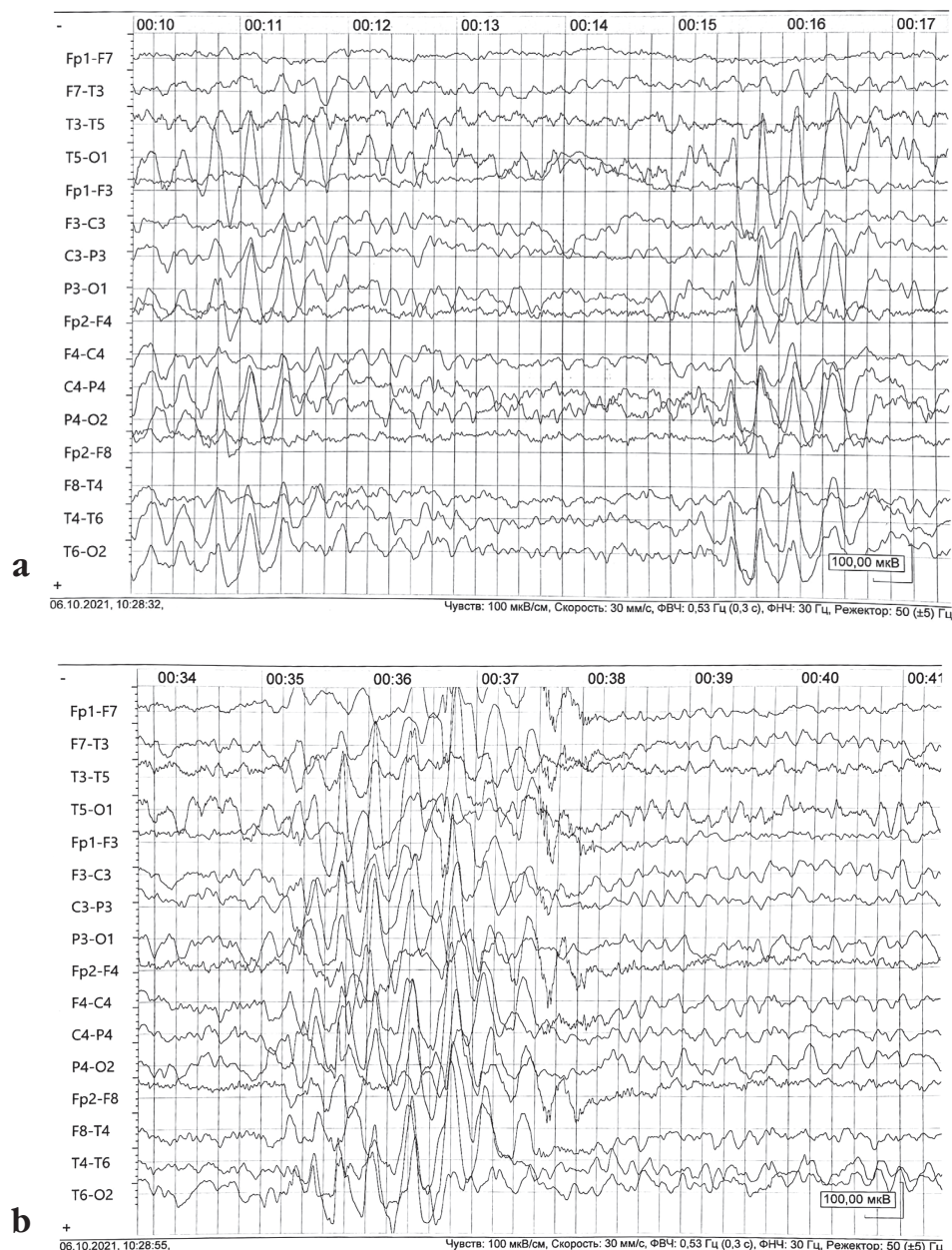


Рисунок 1.

Электроэнцефалограммы пациентки Н. (7 лет): а – нерегулярное региональное замедление биоэлектрической активности головного мозга в виде усиления тета-ритма в теменно-затылочных отведениях обоих полушарий; б – генерализованные билатеральные вспышки эпилептиформной активности, высокоамплитудные комплексы «острая – медленная волна»

Figure 1. Electroencephalograms of patient N. (7 years old):

a – irregular regional deceleration of bioelectric brain activity in the form of an increase in theta rhythm frequency in parietal-occipital leads of both hemispheres; b – generalized bilateral outbreaks of epileptiform activity, high-amplitude acute-slow wave complexes

ное разнообразие симптомов у ближайших родственников по материнской линии [14].

Заболевание чаще дебютирует в детском и подростковом возрасте, что подтверждается клиническим наблюдением синдрома MERRF, описанным N. Fukuhara [3, 8]. Особенностью дебюта в нашем наблюдении было развитие нейросенсорной тугоухости. Чаще первыми симптомами являются миоклонии, атаксия, генерализованная эпилепсия [2]. В представленном клиническом наблюдении заболевание характеризовалось наличием у пациентки гиперкинетического синдрома (миоклоний) с последующим развитием генерализованных эпилептических припадков, мозжечковой атаксии, отставанием в физическом развитии.

Нейровизуализационными признаками поражения головного мозга при синдроме MERRF являются гиперинтенсивные очаги в T2-режиме, не соответствующие зоне кровоснабжения мозговых артерий в подкорко-

вых областях головного мозга, которые могут сочетаться с кальцификацией базальных ганглиев [12, 15]. Универсальными диагностическими тестами, подтверждающими нарушение функций митохондрий, являются повышение уровней лактата и пирувата в сыворотке крови и ликворе, а также гистохимическое исследование биоптатов мышц пациентов, которое выявляет характерные для данного заболевания изменения мышечных волокон – «рваные красные волокна», содержащие комплексы поврежденных митохондрий по периферии мышечного волокна [14]. В нашем наблюдении отмечено лишь легкое повышение лактата при отсутствии специфических изменений на электронейромиограмме и при нейровизуализации [2].

Наличие полиморфной симптоматики с прогрессирующим течением позволило заподозрить митохондриальное заболевание и обосновать молекулярно-генетическое исследование, которое в настоящее

время признано основным методом диагностики митохондриальных энцефаломиопатий [14]. В нашем случае у пациентки выявлена типичная точковая мутация митохондриальной ДНК m.8344A>G, характерная для MERRF. Генетическая диагностика заболевания способствовала назначению адекватной терапии с применением препаратов, повышающих активность дыхательной цепи, – кофакторов ферментных реакций энергетического обмена, антиоксидантов и средств, улучшающих метаболизм мышечной ткани [23].

Применение ПЭП при эпилепсии имеет особенности, связанные с митохондриальной «токсичностью», поэтому их не следует использовать при MERRF. Наиболее выраженное токсическое действие на митохондриальную функцию оказывают вальпроевая кислота, карба-

мазепин, фенитоин и фенobarбитал [22, 24, 26]. Назначенная комбинированная терапия привела к улучшению состояния пациентки и значительному урежению эпилептических припадков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Внедрение молекулярно-генетических методов исследования позволяет установить нозологическую форму митохондриальных энцефаломиопатий и способствует пониманию патогенеза MERRF и ее адекватной терапии. Установление генетического диагноза также диктует необходимость медико-генетического консультирования для планирования семьи и предупреждения повторного рождения больного ребенка с наследственной патологией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. (ред.) Заболевания нервной системы у детей. М.: БИНОМ; 2013: 259–360.
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 377.
3. Fukuhara N., Tokiguchi S., Shirakawa K., Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome. *J Neurol Sci.* 1980; 47 (1): 117–33. [http://doi.org/10.1016/0022-510x\(80\)90031-3](http://doi.org/10.1016/0022-510x(80)90031-3).
4. Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S., et al. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers) be the diagnosis? *Arq Neuropsiquiatr.* 2014; 72 (10): 803–11. <http://doi.org/10.1590/0004-282x20140124>.
5. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A > G mtDNA “MERRF” mutation. *Neurology.* 2013; 80 (22): 2049–54. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b44c>.
6. Finsterer J., Kovacs G.G. Psoriasis, hyperlipidemia, bulbar involvement, and diarrhoea in MERRF-syndrome due to the m. 8344A>G tRNA (Lys) mutation. *Iran J Neurol.* 2017; 16 (1): 45–9.
7. Liu K., Zhao H., Ji K., et al. MERRF/MELAS overlap syndrome due to the m.3291T>C mutation. *Metab Brain Dis.* 2014; 29 (1): 139–44. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9464-5>.
8. Darin N., Oldfors A., Moslemi A.R., et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 377–83. <https://doi.org/10.1002/ana.75>.
9. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L., et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol.* 2008; 63 (1): 35–9. <https://doi.org/10.1002/ana.21217>.
10. Remes A.M., Majamaa-Voltti K., Kärppä M., et al. Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology.* 2005; 64 (6): 976–81. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154518.31302.ED>.
11. Новиков А.Е. Эволюция в клинической эпилептологии. М.: Флинта; 2015: 583 с.
12. Ito S., Shirai W., Asahina M., et al. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (2): 392–5. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0865>.
13. Finsterer J. Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36 (5): 543–53. <http://doi.org/10.1017/s0317167100008027>.
14. Иллариошкин С.Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 3: 23–7.
15. Ублинский М.В., Манжурцев А.В., Меньшиков П.Е. и др. Мультиmodalные исследования головного мозга человека с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитно-резонансной спектроскопии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018; 12 (1): 54–60.
16. Betts J., Lightowlers R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res.* 2004; 29 (3): 505–11. <https://doi.org/10.1023/b:nere.0000014821.07269.8d>.
17. Chuang C.S., Lo M.C., Lee K.W., Liu C.S. Magnetic resonance spectroscopy study in basal ganglia of patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Neurol India.* 2007; 55 (4): 385–7. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.37096>.
18. Sinha S., Satishchandra P., Gayathri N., et al. Progressive myoclonic epilepsy: a clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci.* 2007; 252 (1): 16–23. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2006.09.021>.
19. DiMauro S., Hirano M., Kaufmann P., et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. *Adv Neurol.* 2002; 89: 217–29.
20. Zeviani M., Amati P., Bresolin N., et al. Rapid detection of the A-to-G(8344) mutation of mtDNA in Italian families with myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet.* 1991; 48 (2): 203–11.
21. Marotta R., Chin J., Quigley A., et al. Diagnostic screening of mitochondrial DNA mutations in Australian adults 1990–2001. *Intern Med J.* 2004; 34 (1–2): 10–9. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.t01-3-.x>.
22. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure.* 2017; 50: 166–70. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.010>.
23. Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н. и др. Эффективность комплексной терапии при разных формах митохондриальных заболеваний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2009; 54 (6): 26–30.
24. Заваденко Н.Н., Холин А.А. Эпилепсия у детей с митохондриальными заболеваниями: особенности диагностики и лечения. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2012; 4 (2): 21–7.
25. Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S., et al. MERRF: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion.* 2011; 11 (3): 528–32. <http://doi.org/10.1016/j.mito.2011.01.003>.
26. Finsterer J., Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8 (1): 71–9. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.644535>.

REFERENCES:

1. Aikardi J., Bax M., Gillberg K. (Eds.) Diseases of the nervous system in children. 3rd ed. London: Mac Keith Press; 2009.
2. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Y. Hereditary neurometabolic diseases of youth and adulthood. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 377 (in Russ.).
3. Fukuhara N., Tokiguchi S., Shirakawa K., Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or a syndrome. *J Neurol Sci.* 1980; 47 (1): 117–33. [http://doi.org/10.1016/0022-510x\(80\)90031-3](http://doi.org/10.1016/0022-510x(80)90031-3).
4. Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S., et al. When should MERRF (myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers) be the diagnosis? *Arg Neuropsiquiatr.* 2014; 72 (10): 803–11. <http://doi.org/10.1590/0004-282x20140124>.
5. Mancuso M., Orsucci D., Angelini C., et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A > G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology.* 2013; 80 (22): 2049–54. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b44c>.
6. Finsterer J., Kovacs G.G. Psoriasis, hyperlipidemia, bulbar involvement, and diarrhoea in MERRF-syndrome due to the m. 8344A> G tRNA (Lys) mutation. *Iran J Neurol.* 2017; 16 (1): 45–9.
7. Liu K., Zhao H., Ji K., et al. MERRF/MELAS overlap syndrome due to the m.3291T>C mutation. *Metab Brain Dis.* 2014; 29 (1): 139–44. <https://doi.org/10.1007/s11011-013-9464-5>.
8. Darin N., Oldfors A., Moslemi A.R., et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol.* 2001; 49 (3): 377–83. <https://doi.org/10.1002/ana.75>.
9. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L., et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol.* 2008; 63 (1): 35–9. <https://doi.org/10.1002/ana.21217>.
10. Remes A.M., Majamaa-Voltti K., Kärppä M., et al. Prevalence of large-scale mitochondrial DNA deletions in an adult Finnish population. *Neurology.* 2005; 64 (6): 976–81. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000154518.31302.ED>.
11. Novikov A.E. Evolution in clinical epileptology. M.: Flinta; 2015: 583 pp. (in Russ.).
12. Ito S., Shirai W., Asahina M., et al. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29 (2): 392–5. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0865>.
13. Finsterer J. Mitochondrial ataxias. *Can J Neurol Sci.* 2009; 36 (5): 543–53. <http://doi.org/10.1017/s0317167100008027>.
14. Illarionov S.N. Algorithm of diagnosis of mitochondrial encephalomyopathies. *Atmosphere. Nervous Diseases.* 2007; 3: 23–7 (in Russ.).
15. Ublinskiy M.V., Manzhurtsev A.V., Men'shchikov P.E., et al. Multimodal studies of the human brain using functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018; 12 (1): 54–60 (in Russ.).
16. Betts J., Lightowler R.N., Turnbull D.M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res.* 2004; 29 (3): 505–11. <https://doi.org/10.1023/b:nere.0000014821.07269.8d>.
17. Chuang C.S., Lo M.C., Lee K.W., Liu C.S. Magnetic resonance spectroscopy study in basal ganglia of patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Neurol India.* 2007; 55 (4): 385–7. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.37096>.
18. Sinha S., Satishchandra P., Gayathri N., et al. Progressive myoclonic epilepsy: a clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci.* 2007; 252 (1): 16–23. <http://doi.org/10.1016/j.jns.2006.09.021>.
19. DiMauro S., Hirano M., Kaufmann P., et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. *Adv Neurol.* 2002; 89: 217–29.
20. Zeviani M., Amati P., Bresolin N., et al. Rapid detection of the A-to-G(8344) mutation of mtDNA in Italian families with myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet.* 1991; 48 (2): 203–11.
21. Marotta R., Chin J., Quigley A., et al. Diagnostic screening of mitochondrial DNA mutations in Australian adults 1990–2001. *Intern Med J.* 2004; 34 (1-2): 10–9. <https://doi.org/10.1111/j.1444-0903.2004.t013-x>.
22. Finsterer J., Zarrouk-Mahjoub S. Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure.* 2017; 50: 166–70. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.06.010>.
23. Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N., et al. Efficiency of complex therapy for different forms of mitochondrial diseases in infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2009; 54 (6): 26–30 (in Russ.).
24. Zavadenko N.N., Kholin A.A. Epilepsy in children with mitochondrial diseases: diagnostics and treatment features. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoaniya / Epilepsy and Paroxysmal Conditions.* 2012; 4 (2): 21–7 (in Russ.).
25. Lorenzoni P.J., Scola R.H., Kay C.S., et al. MERRF: clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion.* 2011; 11 (3): 528–32. <http://doi.org/10.1016/j.mito.2011.01.003>.
26. Finsterer J., Zarrouk Mahjoub S. Mitochondrial toxicity of antiepileptic drugs and their tolerability in mitochondrial disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8 (1): 71–9. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.644535>.

Сведения об авторах

Тадтаева Зара Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>; РИНЦ SPIN-код: 6086-0169. E-mail: Tadtaeva2003@mail.ru.

Галустьян Анна Николаевна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; РИНЦ SPIN-код: 3303-7650.

Кривдина Марина Юрьевна – невролог психоневрологического отделения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-8036>.

Русановский Владимир Васильевич – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0432-7946>; РИНЦ SPIN-код: 7010-4530.

Ефет Елена Анатольевна – к.м.н., заведующая психоневрологическим отделением ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1400-6967>.

Кривошеин Александр Евгеньевич – студент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1180>.

Курицына Наталья Андреевна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-5097>; РИНЦ SPIN-код: 4361-7365.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

About the authors

Zara G. Tadtaeva – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>; RSCI SPIN-code: 6086-0169. E-mail: Tadtaeva2003@mail.ru.

Anna N. Galustyan – MD, PhD, Associate Professor, Chief of Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; RSCI SPIN-code: 3303-7650.

Marina Yu. Krivdina – Neurologist, Psychoneurological Department, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-8036>.

Vladimir V. Rusanovsky – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0432-7946>; RSCI SPIN-code.

Elena A. Efet – MD, PhD, Head of Psychoneurological Department, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1400-6967>.

Aleksandr E. Krivoshein – Student, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1180>.

Natalia A. Kuritsyna – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-5097>; RSCI SPIN-code: 4361-7365.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833.