

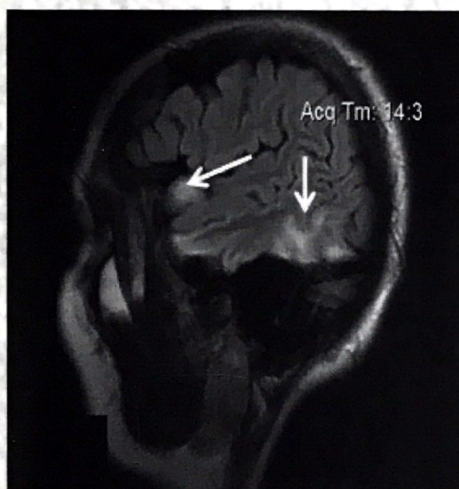
Анналы

клинической и экспериментальной

НЕВРОЛОГИИ

3 экз.

3



Оригинальные статьи

Клиническая неврология

Когнитивные нарушения у постинсультных больных
Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста
Церебральный атеросклероз и сопутствующая патология
Авонекс при рассеянном склерозе
Супрасегментарные структуры при головных болях
и артериальной гипертензии

Экспериментальная неврология

Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга

Технологии

Нейромониторинг при внутричерепных кровоизлияниях

Научный обзор

Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка

Клинический разбор

Инсультоподобные эпизоды при синдроме MELAS

Кафедра

История кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Ростовского государственного медицинского университета

Инсультоподобные эпизоды при митохондриальной энцефаломиопатии с лактат-ацидозом

Л.А. Калашникова, Л.А. Добрынина, А.В. Сахарова, Р.П. Чайковская, М.Ф. Мир-Касимов, Р.Н. Коновалов, А.А. Шабалина, М.В. Костырева, В.В. Гнездицкий, С.В. Прочкий

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Описаны двое больных (женщина 47 лет и мужчина 42 лет) с митохондриальной энцефаломиопатией, лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS). В обоих случаях диагноз MELAS был подтвержден генетическим исследованием (обнаружена мутация митохондриальной ДНК A3243G), мышечной биопсией и повышенным уровнем лактата в крови. Клиническая картина была представлена симптомами поражения преимущественно задних отделов головного мозга (сенсорная и амнестическая афазия, гемианопсия, гемипарезы, атаксия), а также головной болью и эпилептическими припадками. У первой больной симптомы рецидивировали и с течением времени почти полностью регрессировали. У второго больного оставался выраженный неврологический дефицит. Другие клинические проявления включали снижение слуха, памяти, кардиомиопатию, повышенную мышечную утомляемость и сахарный диабет 1 типа. МРТ в остром периоде инсультоподобных эпизодов обнаружила корковые очаги преимущественно в задних отделах головного мозга. У первой больной они практически полностью регрессировали, но у второго больного сохранились более стойко. Обсуждаются вопросы дифференциального диагноза MELAS и ишемического инсульта, подходы к лечению.

Ключевые слова: митохондриальная энцефалопатия, инсультоподобные эпизоды, MELAS, ишемический инсульт в молодом возрасте

Митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — MELAS) является одним из основных синдромов митохондриальных цитопатий, в основе которых лежит генетически детерминированное нарушение окислительного фосфорилирования [6, 7, 11, 22, 27]. В 80–85% случаев заболевание связано с заменой аденина на гуанин в нуклеотиде 3243 митохондриального генома, входящем в состав кодона транспортной РНК лейцина (мутация tRNA^{Leu} A>G) [10, 12, 16].

Заболевание наследуется по материнской линии, его симптомы у членов одной семьи весьма вариабельны [17, 19]. Основные проявления включают энцефалопатию (когнитивные нарушения, эпилептические припадки) и инсультоподобные эпизоды (ИПЭ). Могут наблюдаться также головная боль, снижение слуха, непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, низкорослость, сахарный диабет, поражение сердца, почек и др. [1, 8, 9, 22, 25, 26]. Обычно ИПЭ дебютируют до 40 лет и клинически проявляются поражением задних отделов головного мозга (сенсорная и амнестическая афазия, гемианопсия, атаксия), реже — парезами и чувствительными расстройствами. К моменту появления ИПЭ у больных уже могут иметься другие вышеупомянутые клинические проявления.

Очаговая неврологическая симптоматика при ИПЭ в большинстве случаев полностью регрессирует в течение месяца, однако имеется тенденция к рецидивированию. Нейровизуализационное исследование при ИПЭ выявляет очаговые изменения головного мозга преимущественно в коре (чаще слева), расположение которых не соответствует

сосудистым бассейнам и которые с течением времени могут полностью исчезать [1, 15, 26].

Считается, что в генезе ИПЭ имеют значение следующие механизмы: а) метаболические нарушения в мозге с развитием лактат-ацидоза вследствие митохондриальной энергетической недостаточности; б) ишемия мозга, обусловленная митохондриальной ангиопатией на уровне артерий небольшого калибра; в) локальное повышение нейрональной возбудимости вследствие митохондриальной дисфункции в нейронах, астроцитах или эндотелии капилляров, которая постепенно распространяется по коре головного мозга, сочетается с развитием отека и может привести к ламинарному некрозу в коре мозга [14, 18].

Большое значение в диагностике MELAS имеет мышечная биопсия, выявляющая с помощью трехцветного метода Гомори рваные красные волокна (РКВ) — миофибриллы с высоким содержанием мутантного генома и большим числом пролиферирующих измененных митохондрий. Феномен РКВ выявляется и при гистохимическом исследовании на окислительные ферменты — сукцинатдегидрогеназу (СДГ), цитохромоксидазу (ЦО) и др. [6, 7, 23, 27]. Вместе с тем, описаны случаи, в которых феномен РКВ не определялся [8].

Публикации, посвященные ИПЭ при MELAS, в отечественной литературе немногочисленны [1, 4]. Приводим описание двух наблюдавшихся нами больных MELAS, диагноз которых был подтвержден генетическим исследованием и мышечной биопсией.

Наблюдение 1. Больная К., 47 лет, находилась в 3-м неврологическом отделении НЦН РАМН с 21 июля по 21 авгу-

ста 2008 г. и в декабре 2009 г. *Диагноз:* митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультподобными эпизодами (MELAS).

Анамнез заболевания. С детства росла худенькой, не любила бегать, играть в подвижные игры, АД было пониженным — 90/60 мм рт. ст. С 14 лет беспокоили частые головные боли по типу мигрени без ауры. Училась хорошо, окончила школу, а затем политехнический институт. С 30 лет периодически стали возникать перебои в сердце, неприятные ощущения в его области. С 44 лет (2005 г.) появилась неустойчивость при ходьбе, повышенная утомляемость. 22 января 2008 г. (46 лет) днем появились «вспышки» ярких полос в правом поле зрения, через три дня произошло выпадение правого поля зрения, появилось и стало нарастать пошатывание.

25 января 2008 г. была госпитализирована в больницу по месту жительства. Диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения (НМК). В неврологическом статусе выявлялись правосторонняя гемианопсия, умеренный вестибуло-атактический синдром, диффузная мышечная гипотония. При МРТ головного мозга 28 января 2008 г. (на шестые сутки) в коре затылочной и медиобазальных отделах височной доли слева был выявлен очаг повышенной интенсивности МР-сигнала в режимах T2 и T2 FLAIR (рис. 1А, Б) и слабо пониженной — в режиме T1. Субарахноидальное пространство на уровне очага было сглажено.

Проводилось лечение сосудистыми и ноотропными препаратами. Симптоматика полностью регрессировала. Однако 17 февраля 2008 г. развились выраженная слабость и онемение в правых конечностях. Диагностировано повторное НМК. МР-ангиография выявила извитость прекраниальных отделов правой внутренней сонной артерии (ВСА), гипоплазию левой позвоночной артерии (ПА), проходимость всех артерий была сохранена. Повторная МРТ головного мозга не проводилась. При мониторинговании ЭКГ зарегистрированы единичные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы, преходящее ухудшение процессов реполяризации. ЭХО-КГ выявила пролапс митрального клапана, митральную регургитацию.

В течение двух недель неврологическая симптоматика почти полностью регрессировала, больная была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

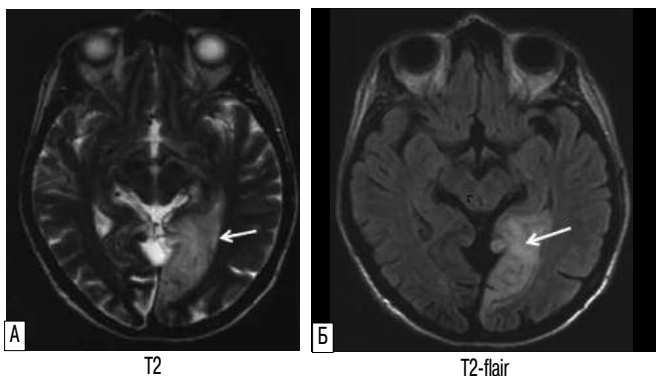


рис. 1: МРТ головного мозга больной К. Первый ИПЭ, 28 января 2008 г. (шестой день заболевания). В коре затылочной и медиобазальных отделах височной доли слева очаг повышенной интенсивности сигнала в режимах T2 (А) и T2-FLAIR (Б) (стрелки). Субарахноидальное пространство на уровне очага сглажено

Оставались частые давяще-пульсирующие лево- или двухсторонние головные боли с тошнотой, фото- и фонофобиями. Впервые заметила снижение слуха, больше справа. До конца мая 2008 г. чувствовала себя удовлетворительно. В марте и апреле провела курс лечения мексидолом и идебенонем.

В конце мая 2008 г. на фоне волнения и переутомления появились выраженная раздражительность, сменявшаяся апатией, сонливость, общая слабость, снизился аппетит. В начале июня развились речевые нарушения: плохо понимала обращенную речь, неправильно называла предметы. Сонливость усилилась. 8 июня 2008 г. была госпитализирована. В неврологическом статусе: грубая сенсорная и амнестическая афазия, диффузная мышечная гипотония, рефлекс Бабинского справа, вестибуло-атактический синдром. В течение следующих двух дней состояние продолжало ухудшаться: перестала узнавать окружающих, не отвечала на вопросы, не ела. 10–14 июня 2008 г. проведена пульс-терапия солу-медролом с ежедневным введением 1 г препарата, после чего состояние быстро улучшилось: стала говорить, узнавать родных, принимать пищу, ходить с посторонней помощью. МРТ головного мозга (17 июня 2008 г. — 20-й день третьего ИПЭ): в коре височных областей, преимущественно слева, выявляются очаги повышенной интенсивности МР-сигнала в режиме T2 и T2 FLAIR, слабо пониженной интенсивности МР-сигнала в режиме T1. Субарахноидальные пространства на уровне очагов сглажены. Очаговые изменения в затылочной коре и медиобазальных отделах височной доли слева, выявлявшиеся при исследовании 28 января 2008 г., отсутствуют (рис. 2А–В).

19 июня 2008 г. ночью развились два генерализованных тонико-клонических припадка, купированных внутривенным введением реланиума.

8 июля 2008 г. возникли повторные судороги в правых конечностях, после которых в течение двух дней в них сохранялись небольшая слабость, подергивание правого уголка рта. 12 июля 2008 г. появилась сильная головная боль, характер и локализацию которой не помнит, последующие три-четыре дня возникали повторные судороги в левых конечностях. Дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ) не выявило патологии. Уровень антител к кардиолипину (аКЛ) и нативной ДНК был в пределах нормы. На фоне лечения идебенонем и цитофлавином состояние улучшилось: прекратились судороги в конечностях, исчезла головная боль, полностью восстановились речь, движения, уровень бодрствования. Вместе с тем впервые заметила снижение памяти.

По-прежнему ставился диагноз НМК, причина которого оставалась неясной. Дифференциальный диагноз проводился между спонтанной диссекцией церебральных артерий, антифосфолипидным синдромом, системным васкулитом. Направлена в НЦН РАМН для уточнения диагноза. Госпитализирована 21 июля 2008 г.

Наследственность: мать 70 лет с молодости страдает приступообразными головными болями. У прадеда, бабушки и тетки по линии отца отмечалось снижение слуха.

При поступлении: астенического телосложения, кифосколиоз грудного отдела позвоночника, гипермобильность

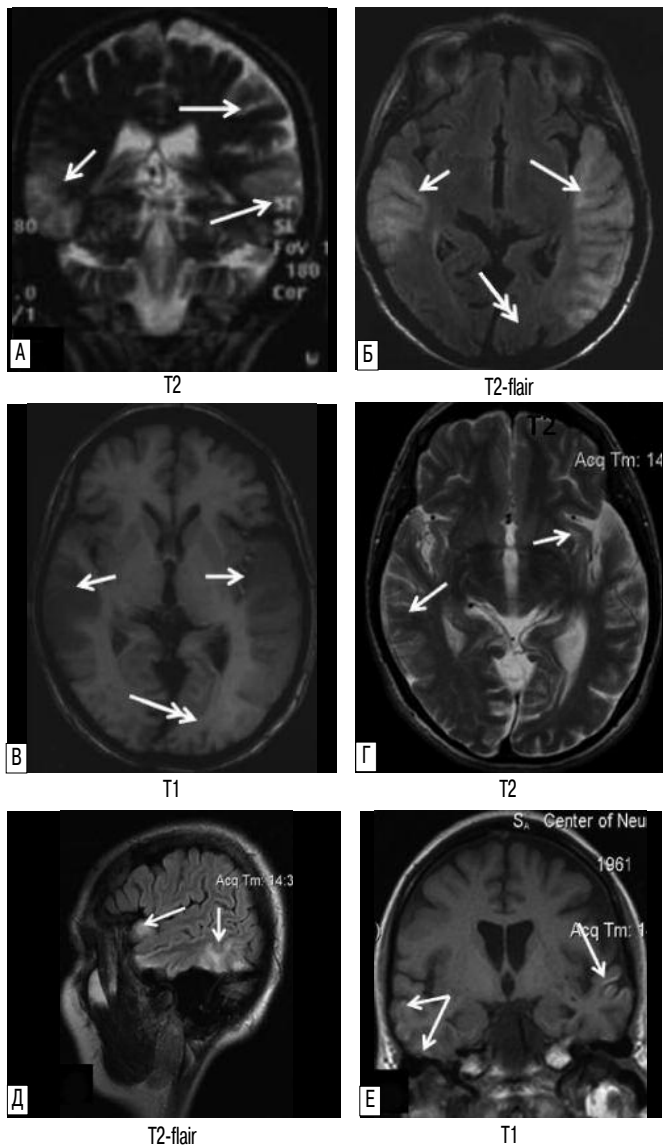


рис. 2: МРТ головного мозга больной К. Третий ИПЭ, 17 июня 2008 г. (20-е сутки ИПЭ). В коре обеих височных областей, больше слева, очаги повышенной интенсивности сигнала в режимах T2 (А) и T2-flair (Б), слабо пониженной – в режиме T1 (В) (стрелки); очаг в коре затылочной и медиобазальных отделах височной долей слева, выявлявшийся 28 января 2008 г., не определяется (двойные стрелки). 22 июля 2009 г. (56-й день ИПЭ): Д) значительный регресс очагов в обеих височных долях, режимы T2 (Г) и T2-flair (стрелки); Е) узкая полоска гиперинтенсивного сигнала в T1, повторяющая форму коры – ламинарный некроз (стрелки)

суставов, плоскостопие. Пульс 84 удара в минуту, ритмичный. АД — 110/80 мм рт. ст. В сознании. Ориентирована. Речь замедленная. На вопросы отвечает правильно, быстро истощается. Парезов нет. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, немного выше слева. Непостоянный рефлекс Бабинского с двух сторон. Рефлексы орального автоматизма с двух сторон. Координаторные пробы выполняются неуверенно, чуть хуже слева. В пробе Ромберга неустойчива. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

Результаты основных лабораторных и инструментальных исследований: лактат крови — 5,82 ммоль/л (норма 0,50–2,22), холестерин — 8–9,5 ммоль/л (норма 3,3–6,2), при молекулярно-генетическом тестировании обнаружена мутация мтДНК А3243G.

МРТ головного мозга от 22 июля 2008 г. (56-й день третьего ИПЭ): очаговые изменения в обеих височных долях (режимы T2 и T2-FLAIR) в значительной степени регрессировали (рис. 2Г–Д). Отмечается узкая полоска гиперинтенсивного сигнала в режиме T1, повторяющая форму коры — ламинарный некроз (рис. 2Е). Отсутствие изменений в режиме T2-гемо исключает петехиальные кровоизлияния. МРТ головного мозга от 20 августа 2008 г. (85-й день третьего ИПЭ): существенных изменений по сравнению с предыдущим исследованием нет.

ЭЭГ: выраженные общемозговые изменения в виде замедления корковой активности и диффузной медленной активности, генерализованная эпилептиформная активность, нарастающая при гипервентиляции и фотостимуляции. При трехмерной локализации источников эпилептиформности выявлена зона первичной генерации в медиальных отделах левой височной доли.

Биопсия правой дельтовидной мышцы: при гистологическом исследовании выявлено увеличение количества стромы в эндомизии, дистрофические изменения многих мышечных волокон, некроз единичных волокон, а также атрофия отдельных волокон. При окраске модифицированным методом Гомори определено большое количество РКВ (рис. 3А, Б). Гистохимическое исследование обнаружило резко сниженную реакцию на ЦО, неравномерное распределение в различных участках срезов СДГ и четко выраженный СДГ-феномен РКВ в ряде мышечных волокон. Выявленные изменения характерны для митохондриальной миопатии (рис. 3В).

ЭКГ: изменение миокарда передней стенки левого желудочка.

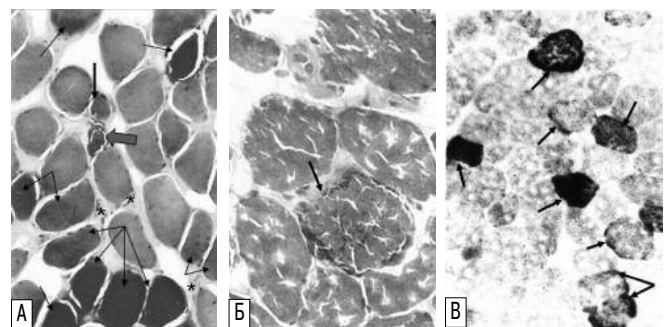


рис. 3: Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата четырехглавой мышцы бедра больной К:

А) поперечный срез: большое количество красных рваных волокон (тонкие стрелки); увеличение количества стромы в эндомизии (звездочка); атрофированное волокно (толстая стрелка); погибающее волокно (полая стрелка). Модифицированный трехцветный метод Гомори, увеличение 200 х.

Б) поперечный срез: «классическое» красное рваное волокно (стрелка). Модифицированный трехцветный метод Гомори, увеличение 400 х.

В) гистохимическая реакция на СДГ: СДГ-позитивный феномен РКВ в многих волокнах (стрелки); снижение реакции на СДГ в части мышечных волокон. Увеличение 200 х

ЭХО-КТ: небольшой гипокинез передне-перегородочного и переднего сегментов в среднем отделе левого желудочка.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: артерии проходимы, двойной угловой изгиб правой внутренней сонной артерии дистальнее устья.

Консультация отоневролога: двусторонняя хроническая нейросенсорная тугоухость.

Консультация терапевта: кардиомиопатия, гиперхолестеринемия.

Не выявлено патологии при следующих исследованиях: коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антитела к фосфолипидам и ДНК, антинуклеарный фактор, гормоны щитовидной железы, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Лечение: цитофлавин, мексидол, L-карнитин, мильгамма, идебенон, финлепсин, аевит, кудесан, дуовит, вестибулярная гимнастика. Состояние улучшилось: стала увереннее ходить, окрепла физически, уменьшились головные боли. В последующем постоянно принимала финлепсин, почти постоянно — идебенон, мексидол, курсами — кудесан. Эпилептических припадков и ИПЭ не было. Достаточно часто беспокоили головные боли дергающего характера, с фото- и фонофобией, усиливающиеся при движении (диффузные или левосторонние). В целом, их выраженность и

частота были меньше, чем ранее. В апреле и июне лечилась стационарно в связи с усилением общей слабости и пошатывания.

МРТ головного мозга от 17 декабря 2009 г.: существенных изменений по сравнению с исследованием от 20 августа 2008 г. не выявлено.

Наблюдение 2. Больной У., 40 лет, находился на обследовании и лечении в НЦН РАМН с 1 декабря по 24 декабря 2008 г., затем повторно с 30 ноября по 17 декабря 2009 г.

Диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия с лактацидозом и инсультподобными эпизодами (MELAS). Сенсорная и амнестическая афазия. Сахарный диабет 1 типа, инсулинозависимый, средней тяжести, стадия субкомпенсации. Нейросенсорная тугоухость.

Анамнез заболевания. С 15 лет (1984 г.) отмечена задержка роста (162 см). С 21 года (1990 г.) после стресса стал снижаться слух на правое ухо, с 24 лет — на левое, с 35 лет пользуется слуховым аппаратом. В 32 года (2001 г.) выявлен сахарный диабет 1 типа, в связи с неэффективностью таблетированных средств, находится на лечении инсулином.

В 2008 г. (39 лет) на фоне длительной стрессовой ситуации за три месяца похудел на 10 кг. 30 августа 2008 г. появилась сильная диффузная головная боль, пошатывание, наруше-

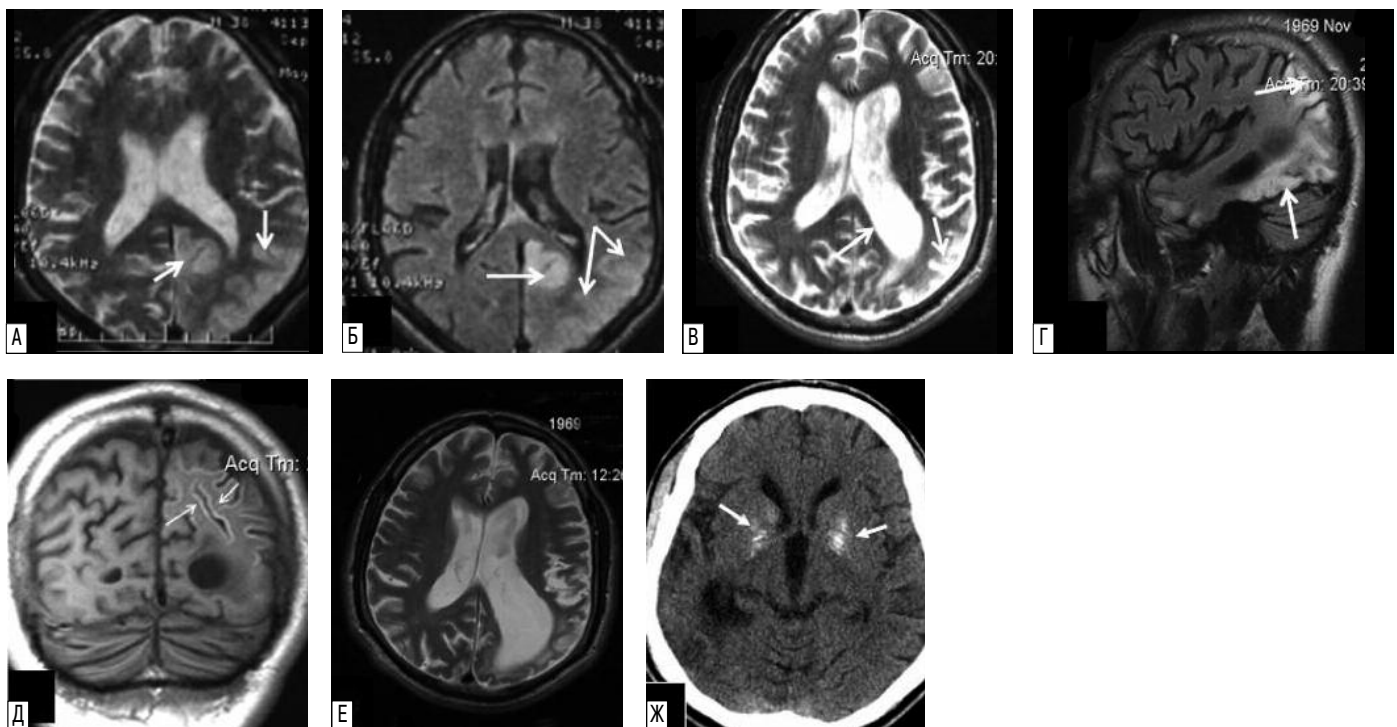


рис. 4: МРТ и КТ головного мозга больного У. 5 сентября 2008 г. (седьмой день заболевания): в коре задних отделов теменной и затылочной долей слева с небольшим распространением на субкортикальное белое вещество выявляется очаг повышенной интенсивности сигнала в режиме T2 (А) и T2 flair (Б). Боковые желудочки расширены. 8 декабря 2008 г. (около 3,5 месяцев от развития ИПЭ): в режиме T2 (В) и T2 flair (Г) очаги в коре задних отделов височной и теменной долей слева уменьшились в размере, приобрели четкие границы — глиоз (стрелки). Характерной постинфарктной кисты нет. Очаг в медиальных отделах левой затылочной доли не определяется. Задний рог левого бокового желудочка значительно расширен, окружен зоной локального лейкоареоза (В). В режиме T1 слева выявляется сигнал повышенной интенсивности повторяющий форму извилин коры теменной доли — ламинарный некроз (Д). 7 сентября 2009 г. (год после развития ИПЭ): корковый очаг прежней локализации в режиме T2 (Е), увеличилось расширение левого бокового желудочка; Ж) на КТ головного мозга выявляются очаги повышенной плотности (кальцификаты) в лентиккулярных ядрах.

ние координации в руках, сонливость, стал неадекватным, эйфоричным. АД — 120/80 мм рт. ст. Лечение кавинтоном, кетаролом, церебролизин — без эффекта. Появились и стали нарастать речевые нарушения. 5 сентября 2008 г. в связи с усилением головной боли был госпитализирован в ГКБ им. Боткина с диагнозом «острое НМК».

При поступлении: заторможен, плохо выполняет инструкции, правосторонняя гемианопсия, парезов нет, сухожильные рефлексы равномерно снижены. Неточность при выполнении координаторных проб с двух сторон. Легкая сенсорная афазия. Состояние больного продолжало постепенно ухудшаться: усилились речевые нарушения, развился умеренный правосторонний гемипарез, расстроилось чтение, письмо, счет, снизилась кратковременная память, перестал узнавать знакомые лица, предметы.

MPT головного мозга от 5 сентября 2008 г. (седьмой день заболевания): в режиме T2 и T2-FLAIR в коре задних отделов височной и теменной долей, а также в медиальных отделах затылочной доли слева с небольшим распространением на субкортикальные отделы белого вещества выявлены очаги повышенной интенсивности сигнала с нечеткими границами. Субарахноидальные пространства в их области плохо визуализируются, задний рог левого бокового желудочка немного сдавлен. Боковые желудочки умеренно, а четвертый — выражено расширены. Выраженное расширение субарахноидального пространства и червя полушарий мозжечка (рис. 4А, Б).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимая извитость правой внутренней сонной и обеих позвоночных артерий на превертебральном уровне.

Проводилось лечение антиоксидантами, нейротрофическими и сосудистыми препаратами. Прекратилась головная боль, улучшилась речь, уменьшилась слабость в правых конечностях. Выписан 23 сентября 2008 г. с диагнозом: «Ишемический инсульт. Сахарный диабет 1 типа. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость».

В ноябре 2008 г. консультирован в НЦН РАМН, заподозрена митохондриальная патология, в связи с чем был направлен на ДНК-диагностику, которая обнаружила мутацию мтДНК А3243G, характерную для синдрома MELAS. Госпитализирован 1 декабря 2008 г. в НЦН РАМН для дообследования.

Объективно при поступлении: пациент небольшого роста, в неврологическом статусе определяются сенсорная и амнестическая афазия, дислексия, дисграфия, дискалькулия, конструктивно-пространственные трудности при изображении простых геометрических фигур, снижение памяти, особенно кратковременной. Утрачены бытовые и профессиональные навыки. Парезов, расстройств чувствительности, атаксии нет.

Результаты основных лабораторных и инструментальных исследований: сахар — 10,7 ммоль/л, лактат крови — 5,51 ммоль/л. Антитела к фосфолипидам — отрицательные.

ЭКГ: изменения миокарда нижней и боковой стенок гипертрофированного левого желудочка. Синдром ранней реполяризации желудочков.

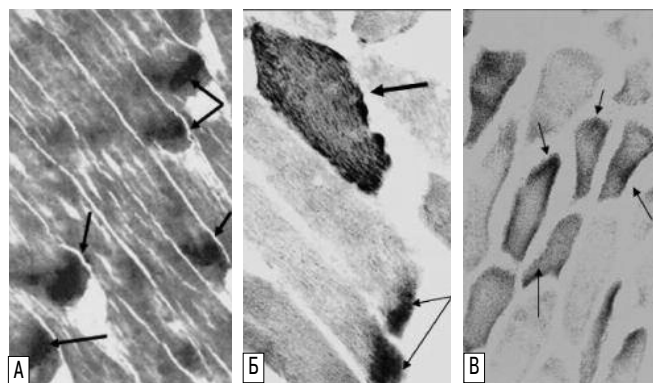


рис. 5: Гистологическое и гистохимическое исследование биоптата четырехглавой мышцы бедра больного У.:

А) продольный срез: рваные красные волокна (позитивная реакция в краевых участках волокон) (стрелки). Модифицированный трехцветный метод Гомори. Увеличение 200 х.

Б) гистохимическая реакция на СДГ: СДГ-позитивный феномен КРВ в косоперечном срезе мышечного волокна (толстая стрелка). Снижение реакции на СДГ в продольных срезах волокон с СДГ-позитивным феноменом КРВ в краевых участках (тонкие стрелки). Увеличение 400 х.

В) поперечный срез: гистохимическая реакция на СДГ; смещение митохондрий к периферии мышечных волокон (стрелки), расценивающееся как СДГ-положительный феномен КРВ. Увеличение 200 х

ЭХО-КГ: умеренная несимметричная гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выносящего тракта левого желудочка. Митральная регургитация 1 степени.

MPT головного мозга от 8 декабря 2008 г. (около 3,5 месяцев от развития ИПЭ): в режиме T2 и T2 FLAIR в коре задне-теменно-височной области выявляется гиперинтенсивный очаг с более четкими границами, чем при исследовании 5 сентября 2008 г. Выраженное расширение заднего рога левого бокового желудочка, сигнал от белого вещества вокруг него повышен (локальный лейкоареоз). В режиме T1 в коре теменно-височной доли слева выявляется сигнал повышенной интенсивности (ламинарный некроз) (рис. 4В-Е). В режиме гемо признаки кровоизлияний в коре отсутствуют. Сигнал от медиальных отделов лентикулярных ядер симметрично повышен в режиме T1 и снижен в режиме T2.

КТ головного мозга от 8 декабря 2008 г. (около 3,5 месяцев от развития ИПЭ): зона неоднородно пониженной плотности в височно-теменно-затылочной области слева. Очаги повышенной плотности (кальцификаты) в медиальных отделах лентикулярных ядер с двух сторон (рис. 4Ж), слабо выраженное диффузное снижение плотности белого вещества вокруг боковых желудочков мозга. Умеренно расширены боковые желудочки, больше левый, и субарахноидальные пространства.

ЭЭГ: выраженные общемозговые изменения в виде замедления основного коркового ритма с редукцией его в задних отделах левого полушария. Пароксизмальная медленная активность в лобных отделах левого полушария. Эпилептиформные знаки также больше выражены в лобных отделах слева, усиливаются при гипервентиляции.

Не выявлено патологии при следующих исследованиях: коагулограмма, агрегация тромбоцитов, антител к фосфолипидам и ДНК, антинуклеарный фактор, УЗИ органов брюшной полости и почек.

Биопсия четырехглавой мышцы: при гистологическом и гистохимическом исследовании обнаружены признаки, характерные для митохондриальной цитопатии — атрофические изменения единичных мышечных волокон, наличие рваных красных волокон при окраске по Гомори, снижение реакции на ЦО, СДГ- и ЦО-позитивный феномены РКВ в ряде волокон (рис. 5).

MPT от 7 сентября 2009 г. (год после развития ИПЭ): корковый очаг прежней локализации в режиме T2, увеличилось расширение левого бокового желудочка. В режиме T1 гиперинтенсивный сигнал по извилинам уменьшился. Признаков петехиальных кровоизлияний нет. Проводилось лечение милдронатом, нобеном, витаминами группы В, цитофлавином. Отмечено улучшение понимания обращенной речи, чтения. После выписки постоянно проводились повторные курсы энерготропной и трофической терапии (нобен, кортексин, церебро, витамин). До января 2010 г. состояние оставалось стабильным.

Наследственность: мать с 44 лет страдает сахарным диабетом I типа, отмечает небольшое снижение слуха. В декабре 2008 г. у нее выявлена мутация мтДНК в гетероплазмическом состоянии, характерная для MELAS-синдрома.

Обсуждение

Диагноз MELAS и наличие ИПЭ у наших больных не вызывали сомнения; диагноз основывался на типичных клинических и нейровизуализационных проявлениях (рис. 1–2, 4), лактат-ацидозе, характерных гистологических и гистохимических изменениях в мышечных биоптатах (рис. 3, 5), а также обнаружении мутации митохондриальной ДНК А3243G.

Представленные наблюдения наглядно демонстрируют трудности диагностики ИПЭ при MELAS, которые ошибочно трактовались как ишемический инсульт (ИИ). Между тем, дифференциальный диагноз ИИ и ИПЭ имеет большое практическое значение, поскольку ИПЭ связаны не с ишемией головного мозга вследствие нарушения кровообращения, а с метаболическими расстройствами, в первую очередь, в нейронах и других клеточных элементах мозга, а также в эндотелии микроциркуляторного русла мозга [14, 18]. Различия патогенеза ИИ и ИПЭ определяют различную лечебную тактику, как в остром периоде, так и в ходе вторичной профилактики.

При дифференциальном диагнозе ИПЭ и инфаркта мозга учитываются следующие симптомы.

- Постепенное, на протяжении нескольких дней нарастание очаговых неврологических симптомов, отмечавшееся у обоих наших больных, что не характерно для ишемического инсульта, и на что обращается внимание в литературе [13, 15]. Патологической основой такого темпа развития служит постепенное нарастание энергетической недостаточности мозга вследствие нарушения окислительного фосфорилирования в митохондриях.
- Постепенное снижение уровня бодрствования, которое находится в диссонансе с относительно негрубым очаговым неврологическим дефицитом, не сопровождается вторичным стволковым синдромом и, следовательно, не может быть объяснено нарастанием инфаркта мозга и

отека. В основе указанных симптомов также лежит расстройство метаболизма, обусловленное нарушением энергетического обеспечения мозга.

- Развитие в остром периоде повторных локальных и генерализованных эпилептических припадков (первая больная), которые, по данным литературы, встречаются у 2/3 больных с ИПЭ [14]. Припадки не связаны с НМК, так как источником их генерации служит разрядная активность в обоих полушариях головного мозга, а не в структурах, приуроченных к определенному бассейну мозговых артерий. Рецидивирующий характер припадков и отсутствие выраженной стойкой очаговой неврологической симптоматики также не характерны для острого инфаркта мозга.
- Полная проходимость артерий мозга по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и церебральной ангиографии, что не типично для ИИ.
- Особенности нейровизуализационной картины: преимущественно корковая локализация очагов и их «заднее расположение», что характерно для MELAS и объясняется большей уязвимостью нейронов этих областей в связи их большей энергетической потребностью [14, 26]. Еще одной нейровизуализационной особенностью служит исчезновение некоторых очагов, в основе которых, по-видимому, лежит отек, а не некроз вещества мозга вследствие метаболических нарушений (наблюдение 1). В тех случаях, когда развивается некроз, он носит ламинарный характер и выглядит на МРТ в режиме T1 как светлая полоска, повторяющая форму коры головного мозга, а не как инфаркт корково-подкорковой локализации, характерный для нарушения кровообращения в более крупных артериях мозга. Диагностическую помощь может оказать и КТ головного мозга, которая обнаруживает характерные для MELAS кальцификаты во внутренних отделах лентикулярных ядер [8, 9, 25]. Они были найдены у больного У., которому проводилась КТ головного мозга (рис. 5). При МРТ кальцификаты обнаруживаются хуже.
- ЭЭГ при ИПЭ выявляет генерализованную эпилептическую активность, обусловленную повышенной разрядной активностью нейронов из-за нестабильности их мембранного потенциала, поддержание которого зависит от митохондриальной энергопродукции. Отмеченные изменения не характерны для инфарктов мозга, при которых, как правило, выявляются локальные медленные, реже локальные эпилептические знаки [20].

Регресс очаговых неврологических симптомов при ИПЭ у больных с MELAS различен и зависит от выраженности метаболических нарушений, обусловленных энергетической недостаточностью нейронов. В тех случаях, когда развивается выраженный некроз коры головного мозга, как это было у первой нашей больной, происходит практически полное восстановление неврологических функций. Напротив, значительные некротические изменения коры сопровождаются выраженными остаточными явлениями, как это отмечалось во втором нашем наблюдении.

При диагностике ИПЭ большое значение имеет комплексная оценка клинических проявлений MELAS. У обоих больных имелись клинические и нейровизуализационные признаки энцефалопатии (снижение памяти, атаксические расстройства, расширение желудочков мозга, субарахноидаль-

ных пространств мозга и мозжечка). Энцефалопатия служит одним из основных клинических проявлений MELAS, значимость и патофизиологическая основа которой отражены в названии заболевания. При этом ее признаки, обусловленные хронической энергетической недостаточностью головного мозга, могут предшествовать ИПЭ или появляться после них. Так, у первой пациентки клинические признаки энцефалопатии (снижение памяти) выявились после ИПЭ. В отличие от этого случая, у второго больного МРТ-признаки энцефалопатии (расширение желудочков и субарахноидальных пространств) уже имелись к моменту развития первого ИПЭ.

Наряду с энцефалопатией диагностическое значение имеет присутствие других неврологических или системных проявлений MELAS: нейросенсорной тугоухости, мигреноподобных головных болей, кардиомиопатии, сахарного диабета, низкорослости, непереносимости физических нагрузок, повышенной мышечной утомляемости [9, 25, 26]. Различное сочетание этих признаков имелось у обоих наших пациентов. По-видимому, следует обращать внимание не только на низкорослость, но и на астеническую, субтильную конституцию пациентов, которая патогенетически также может быть связана с митохондриальной недостаточностью в мышцах и подкожно-жировой клетчатке.

Наконец, немаловажное значение при диагностике имеет семейный анамнез: заболевание наследуется по материнской линии, так как мтДНК передается только с яйцеклеткой [5]. При этом необходимо учитывать, что степень выраженности и характер клинических проявлений у членов одной семьи могут значительно варьировать [13, 26]. Так, мать первой пациентки страдала мигренью, а второго больного — сахарным диабетом, тогда как типичные проявления MELAS у них отсутствовали.

Список литературы

1. *Темин П.А., Никанорова М.Ю., Николаева Е.А.* Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды): основные проявления, критерии диагностики, возможности лечения // *Неврол. журн.* 1998; №2: 43–48.
2. *Иллариошкин С.Н.* Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции // *Consilium medicum.* 2007; № 8: 105–106.
3. *Лукьянова Л.Д.* Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний // *Consilium medicum.* 2007; № 8: 102–103.
4. *Смирнова И.Н., Кистенев Б.А. и др.* Инсультоподобное течение митохондриальной энцефалопатии (синдром MELAS) // *Атмосфера. Нервные болезни.* 2006; №1: 33–36.
5. *Cummins J.M., Wakayama T., Yanagimachi R.* Fate of microinjected sperm components in the mouse oocyte and embryo. *Zygote* 1997; 5: 301–308.
6. *DiDonato S.* Multisystem manifestations of mitochondrial disorders. *J. Neurol.* 2009; 256: 693–710.
7. *Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al.* Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci. Rep.* 2007; 27: 23–30.
8. *Finsterer J.* Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol. Scand.* 2006; 114: 217–238.
9. *Finsterer J.* Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu} (UUR) mutation. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 116: 1–14.
10. *Goto Y-I., Nonaka I., Horai S.* A mutation in the tRNA^{Leu}(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–653.
11. *Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al.* The depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol. Genet. Metab.* 2008; 94: 16–37.
12. *Hirano M., Ricci E., Koenigsberger M.R. et al.* MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul. Disord.* 1992; 2: 125–135.
13. *Hirano M., Pavlakis S.G.* Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): *J. Child Neurol.* 1994; 9: 4–13.
14. *Iizuka T., Sakai F.* Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: Analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Curr. Neurovasc. Res.* 2005; 2: 29–45.
15. *Iizuka T., Sakai F., Suzuki N. et al.* Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002; 59: 816–824.
16. *Kobayashi Y., Momoi M.Y., Tominaga K. et al.* A point mutation in the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 173: 816–822.

17. Macmillan C., Lach B., Shoubridge E.A. Variable distribution of mutant mitochondrial DNAs (tRNA^{Leu}[3243]) in tissues of symptomatic relatives with MELAS: the role of mitotic segregation. *Neurology* 1993; 43: 1586–1590.
18. Michelson D.J., Ashwal S. The pathophysiology of stroke in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 665–674.
19. Naviaux R.K. The spectrum of mitochondrial disease. In: *Mitochondrial and metabolic disorders- a primary care physician's guide*. NJ: Psy-Ed Corp., 1997: 3–10.
20. Nunes B., Barros J., Correia M., Lopes J.C. Epilepsy and cerebrovascular diseases in an outpatient clinic. *Cerebrovasc. Dis.* 1994; 4: 96–100.
21. Pachalska M., MacQueen B.D. Episodic aphasia with residual effects in a patient with progressive dementia resulting from a mitochondrial cytopathy (MELAS). *Aphasiology* 2001; 15: 599–615.
22. Pavlakis G.S., Phillips P.C., DiMauro S. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann. Neurol.* 1984; 16: 481–488.
23. Sarnat H.B., Marin-Garcia J. Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can. J. Neurol. Sci.* 2005; 32: 152–166.
24. Sartor H., Loose R., Tucha O. et al. MELAS: a neuropsychological and radiological follow-up study. *Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke*. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 309–313.
25. Sparaco M., Simonati A., Cavallaro T. et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 202–212.
26. Sproule D.M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann. NY. Acad. Sci* 2008; 1142: 133–158.
27. Zeviani M., S. Di Donato. Mitochondrial disorders. *Brain* 2004; 127: 2153–2172.

Stroke-like episodes in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis

L.A. Kalashnikova, L.A. Dobrynina, A.V. Sakharova, R.P. Chaykovskaya, M.F. Mir-Kasimov, R.N. Kononov, A.A. Shabalina, M.V. Kostyreva, V.V. Gnezditsky, S.V. Protsky

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: mitochondrial encephalomyopathy, stroke-like episodes, MELAS, ischemic stroke in young adults

We described two patients (female, 47 years and male, 42 years) with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Diagnosis was confirmed by genetic study (A3243G mitochondrial DNA mutation was found), muscle biopsy and elevated lactate level in the blood. Clinical picture of stroke-like episodes was presented by symptoms of mainly involvement of the posterior brain area (fluent and amnesic aphasia, hemianopia, paresis, ataxia), as well as by headache and epileptic seizures. In the first patient stroke-like episodes recurred but their symptoms almost completely

regressed with time. The second patient had severe residual neurological deficit. Other clinical manifestations included hearing loss, memory deterioration, cardiomyopathy, fatigue and type 1 diabetes mellitus. MRI in acute period of stroke-like episodes found cortical lesions mainly in the posterior parts of the brain. They completely disappeared in the first case, but persisted in the second patient. The differential diagnosis of stroke-like episodes and ischemic stroke and approaches to treatment are discussed.

Контактный адрес: Калашникова Людмила Андреевна — докт. мед. наук, проф., главн. науч. сотр. 3-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН. Москва 125367, Волоколамское шоссе, дом 80. Тел.: +7 (495) 490-22-17;
e-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru

Л.А. Добрынина — канд. мед. наук, науч. сотр. 3-го неврологического отделения Научного центра неврологии РАМН;

А.В. Сахарова — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН;

Р.П. Чайковская — врач-патологоанатом лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН;

М.Ф. Мир-Касимов — мл. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии Научного центра неврологии РАМН;

Р. Н. Коновалов — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения лучевой диагностики Научного центра неврологии РАМН;

А.А. Шабалина — канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории гемореологии и гемостаза с группой клинических анализов Научного центра неврологии РАМН;

М.В. Костырева — врач-лаборант лаборатории гемореологии и гемостаза с группой клинических анализов Научного центра неврологии РАМН;

В.В. Гнездицкий — докт. мед. наук, проф., зав. лаб. клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии РАМН;

С.В. Процкий — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения Научного центра неврологии РАМН (Москва)