



С.П. Боткин



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

6

2010

шений толстой кишки (частые позывы на дефекацию, диарея, спастические приступообразные боли и т. д.) на фоне явлений дисбактериоза, предпочтительно сочетание серотонинергических антидепрессантов с анксиолитической активностью (пароксетин, тианептин и др.) и соматотропных средств, купирующих патологически усиленную моторную функцию толстой кишки (спазмолитики), острые абдоминалгии (анальгетики) и нормализующих микрофлору в просвете кишечника (эубиотики).

Заключение

Необходимо отметить, что выделение из всех соматоформных расстройств особого типа психосоматических заболеваний имеет довольно веские основания. Авторы данной статьи выносят на обсуждение предположение о наличии таких нозологических форм соматических болезней, которые неразрывно связаны с психическими расстройствами. В ряду заболеваний органов желудочно-кишечного тракта к ним прежде всего следует отнести язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника. Это предположение дает возможность рассматривать целый ряд патологических состояний как заболевания с особым вариантом течения, где психическая и соматическая составляющие образуют единый болезненный комплекс.

Задача авторов статьи в дальнейших исследованиях — определить этиопатогенетические механизмы возникновения, течения и исхода таких заболеваний. Основное внимание в этих исследованиях предполагается уделить определению роли эпифиза и его основного гормона мелатонина — метаболита серотонина — в формировании психосоматической болезни, поскольку ритму его продукции подчинены все эндогенные ритмы организма [9].

Обладая иммуномодулирующим, антиоксидантным, онкопротективным, геропротективным действием, мелатонин является мощным адаптогеном с антистрессорным и ноотропным эффектом. В эксперименте показано наличие у рекомендуемого гормона антидепрессивных и противотревожных свойств [10, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Снежневский А. В. (ред.). Клиническая психопатология: Руководство по психиатрии. М.; 1983.
2. Колесников Д. Б. Синдром раздраженной толстой кишки (психосоматические соотношения, типология, терапия): Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
3. Василенко В. Х. Проблемы общей и частной диагностики заболеваний органов пищеварения: Актовая речь. М.; 1971.
4. Хараян Л. В. Течение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в различные сезоны года по данным клинико-инструментального обследования больных: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
5. Марилов В. В. Психосоматозы. Психосоматические заболевания желудочно-кишечного тракта. М.; 2007.
6. Досужков Ф. Н. Невроз болезненной застенчивости (скоптофобия). Журн. невропатол. и психиатр. 1963; 1: 130.
7. Закон Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». М.; 1992.
8. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.; 2003.
9. Halberg F. Chronobiology. Annu. Rev. Physiol. 1969; 31: 675—721.
10. Малиновская Н. К., Анисимов В. Н. Основные представления о роли мелатонина в организме человека. В кн.: Комаров Ф. И. и др. (ред.). Мелатонин в норме и патологии. М.; 2003.
11. Арушанян Э. Б. Хронофармакология. Ставрополь; 2000.

Поступила 07.12.09

© Л. А. ДОБРЫНИНА, Л. А. КАЛАШНИКОВА, 2010
УДК 616.831-005.4-02:616.014.21]-07-08

ИНСУЛЬТОПОДОБНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИШЕМИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ ПРИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Л. А. Добрынина, Л. А. Калашникова

Научный центр неврологии (дир. — акад. РАМН З. А. Суслина) РАМН, Москва

Митохондриальные заболевания (МЗ) — гетерогенная группа патологических расстройств, характеризующихся нарушением энергетического метаболизма в клетке в связи с генетически детерминированной дисфункцией окислительного фосфорилирования. Чаще всего при МЗ поражаются наиболее энергопотребляющие органы — мозг и мышцы. Системные проявления МЗ включают поражение сердца (кардиомиопатия, нарушение ритма), эндокринной системы (диабет), желудочно-кишечного тракта, почек и др. Обзор посвящен неврологическим проявлениям инсультоподобных эпизодов (ИПЭ) при митохондриальной энцефалопатии с лактат-ацидозом (MELAS) и ишемическим инсультом, связанным с митохондриальной кардиомиопатией и окклюзирующей артериопатией крупных интра- и экстракраниальных артерий. Описаны клиника, патогенез, морфологические изменения мозга при ИПЭ, лабораторная и инструментальная их диагностика, подходы к лечению МЗ. Представлены дыхательная цепь митохондрий с ее двойным генетическим контролем (ядерный и митохондриальный геномы), особенности наследования МЗ.

Ключевые слова: инсультоподобные нарушения, ишемический инсульт, митохондриальные болезни

Mitochondrial diseases (MD) make up a heterogenous group of pathological conditions characterized by disordered intracellular energy metabolism due to genetically determined disturbances of oxidative phosphorylation. Brain and muscles are most frequently affected in MD. Its systemic manifestations include cardiac (cardiomyopathy, arrhythmia), endocrine (diabetes), gastrointestinal, and renal disorders. This review focuses on neurologic symptoms of MD, such as stroke-like episodes (SLE) in patients with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis (MELAS), and ischemic stroke associated with mitochondrial cardiomyopathy and occlusive arteriopathy of main intra- and extracranial vessels. Clinical features and pathogenesis of SLE are considered along with related morphological changes in the brain, methods of laboratory and instrumental diagnosis and approaches to treatment. Mitochondrial respiratory chain and mechanisms of its dual genetic control by nuclear and mitochondrial genomes are briefly described. Peculiarities of MD inheritance are discussed.

Key words: stroke-like conditions, ischemic stroke, mitochondrial diseases

Митохондриальные заболевания (МЗ) являются новой, быстро развивающейся областью медицины, представляющей интерес прежде всего для неврологов и педиатров, поскольку клеточная энергетическая недостаточность, обусловленная митохондриальной дисфункцией, в первую очередь отражается на растущем организме и нервной системе — наиболее энергопотребляющем органе.

МЗ имеют мультидисциплинарные аспекты, касающиеся разных клинических дисциплин: кардиологии, офтальмологии, отоневрологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, нефрологии, что особо было подчеркнуто в монографии «Mitochondrial Medicine», опубликованной в 2006 г. в США [1]. Настоящий обзор посвящен некоторым неврологическим аспектам МЗ — инсультоподобным эпизодам (ИПЭ) и ишемическим инсультам.

МЗ, обозначаемые также как митохондриальные цитопатии (МЦ), представляют собой гетерогенную группу патологических состояний с синдромальными или олигосимптомными проявлениями, обусловленными генетически детерминированным нарушением в клетке окислительного фосфорилирования — энергогенерирующего процесса, происходящего в дыхательной цепи митохондрий [2–5]. В большей степени при МЦ страдают наиболее энергозависимые органы и ткани, в первую очередь мозг и мышцы.

Митохондрии представляют собой субклеточные органеллы, отграниченные двойной мембраной. Внутренняя мембрана образует складки, выступающие в виде крист в матрикс митохондрий. Считается, что митохондрии возникли около 1,5 миллиардов лет тому назад из симбиотической ассоциации гликолитической протоэукариотической клетки и окислительных бактерий [6]. Основной функцией митохондрий является продукция необходимой для клеточной жизнедеятельности энергии, которая кумулируется в виде макроэргических связей АТФ. Энергия, требуемая для синтеза АТФ, выделяется при окислительном расщеплении богатых энергией субстратов (углеводы, жирные кислоты, аминокислоты), причем основные процессы окисления протекают в матриксе митохондрий, где находятся необходимые для этого ферменты цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), ферменты окисления жирных кислот и аминокислот [7, 8]. В ходе окисления субстратов происходит освобождение электронов, которые переносятся на акцепторные молекулы NAD и NADH. В остальных событиях, связанных с переносом электронов и синтезом АТФ, участвует внутренняя митохондриальная мембрана, на которой расположены 5 дыхательных ферментативных комплексов. Первые 4 комплекса дыхательной цепи митохондрий (комплекс I — NADH — убихинон—оксидоредуктаза, комплекс II — сукцинат—убихинон—оксидоредуктаза, комплекс III — убихинон—феррицитохром C—оксидоредуктаза, комплекс IV — цитохром C—оксидоредуктаза (ЦСО) осуществляют транспорт электронов к молекулярному кислороду, причем поступление электронов из матрикса происходит при окислении NADH и FADH₂ с помощью соответственно I и II комплексов дыхательной цепи митохондрий. Кроме того, митохондриальная транспортная цепь содержит два небольших мобильных гидрофобных переносчика электронов (коэнзим Q и цитохром C), выполняющих роль челнока между комплексами дыхательной цепи митохондрий. Процесс переноса электронов в дыхательной цепи сопряжен с транслокацией протонов (H⁺) из матрикса в межмембранное пространство (на уровне I, III, IV комплексов), что ведет к образованию электрохимического протонного градиента, который используется для синтеза АТФ. Последний происходит в результате фосфорилирования АДФ с помощью АТФ-синтезы (V комплекс дыхатель-

ной цепи). Сочетание процессов окисления субстратов и фосфорилирования АДФ, приводящее к синтезу АТФ, обозначается термином «окислительное фосфорилирование» [7, 8].

Окислительное фосфорилирование не является совершенным механизмом, поскольку около 0,2% кислорода, потребляемого в дыхательной цепи, превращается не в воду, а в реактивные формы кислорода (супероксидный анион O₂⁻ и гидроперекись H₂O₂), которые могут трансформироваться в высокореактивный гидроксильный ион (OH⁻). Эти метаболиты образуются на уровне I и III комплексов дыхательной цепи и являются токсичными для клетки. В норме они удаляются митохондриальными ферментами магнийсупероксиддисмутазой и глутатионпероксидазой [8].

Нарушение функции митохондрий по генерированию достаточного количества АТФ через путь окислительного фосфорилирования приводит к хронической энергетической недостаточности различных органов и тканей, а при возникновении острого дисбаланса между потребностями энергопотребления и энергообеспечением — к энергетическому кризису, проявляющемуся острым развитием клинических симптомов. Следствием нарушения окислительного фосфорилирования является шунтирование пирувата в лактат, что на системном уровне проявляется развитием лактатацидоза. Этот шунт также генерирует АТФ, хотя значительно меньше, чем путь окислительного фосфорилирования. Следствие нарушенной энергопродуцирующей функции митохондрий — их компенсаторная пролиферация [6].

Формирование дыхательной цепи митохондрий происходит под контролем двух отдельных генетических систем: ядерного генома (ядДНК) и митохондриального генома (мтДНК). яДНК кодирует большинство из 88 белковых субъединиц комплексов дыхательной цепи и большую часть системы репликации и экспрессии митохондриальной ДНК (мтДНК). мтДНК, представляющий собой двухцепочечную кольцевидную молекулу с 16 569 парами оснований, содержащих 37 генов, кодирует 13 субъединиц дыхательного комплекса и РНК-компоненты аппарата митохондриальной трансляции (22 транспортных РНК и 2 рибосомальные РНК — рРНК). При этом белковые субъединицы I, III, IV комплексов дыхательной цепи кодируются как яДНК, так и мтДНК, тогда как субъединицы II комплекса — только яДНК. Белки, кодируемые яДНК, транспортируются из цитозоля на внутреннюю мембрану митохондрий и объединяются с белками, закодированными мтДНК, в соответствующие ферментные комплексы [9].

Наличие собственной мтДНК является особенностью функционирования митохондрий. В зависимости от энергетических потребностей ткани в ее клетках содержатся сотни или тысячи митохондрий, каждая из которых содержит в среднем 5 копий мтДНК. МтДНК передается только от матери с цитоплазмой яйцеклетки, поскольку митохондрии сперматозоида исчезают на ранних стадиях эмбриогенеза. Количество копий мтДНК, передающихся от матери ребенку, достаточно небольшое (от 5 до 200 копий), что дает возможность врожденным митохондриальным мутациям поражать намного большую долю мтДНК у ребенка, чем у матери [5]. Соотношение мутантных и нормальных типов мтДНК может значительно варьировать у детей, рожденных от одной матери. В норме в клетках организма имеется только нормальная мтДНК, т. е. клетки являются гомоплазмичными. При возникновении мутации мтДНК и ее распространении клетка начинает содержать как нормальную, так и мутантную мтДНК, т. е. становится гетероплазмичной. В процессе деления клетки распределение митохондрий и соответственно мтДНК в дочерние клетки происходит случайным образом, вне связи с клеточным циклом. Эта особенность митохондриального типа наследования называется «митотической сегрегацией». Сочетание гетероплазмии и митотической сегрегации мтДНК в развивающихся тканях растущего эмбриона приводит к ме-

Контактная информация:

Калашникова Людмила Андреевна — д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр.; e-mail: kalashnikovaNCN@yandex.ru

нящимся и непредсказуемым соотношениям мутантной и нормальной мтДНК как в различных тканях, так и в различных клетках одной ткани [5, 10]. Существует пороговое значение мутантной мтДНК в клетке (не более 85%), превышение которого приводит к патологии. Величина порогового эффекта различна в разных тканях и органах и зависит от их энергетических потребностей и чувствительности к нарушениям окислительных процессов. Наибольшие энергетические потребности и высокую чувствительность к нарушению энергетических процессов имеют мозг и мышцы. В ходе онтогенеза метаболическая активность многих органов и тканей меняется, что отражается на клинических эффектах отдельных мутаций мтДНК [11]. Вариабельное содержание мутантной мтДНК в разных тканях и органах в значительной степени определяет характер и тяжесть клинических проявлений, которые колеблются от бессимптомного или малосимптомного до развернутой клинической картины даже среди членов одной семьи.

В соответствии с двойным генетическим контролем дыхательной цепи митохондрий тип наследования митохондриальных болезней различен. При мутации в яДНК, кодирующем синтез митохондриального белка, заболевание наследуется по классическому (менделевскому) типу: аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное, Х-сцепленное наследование. При мутации в мтДНК тип наследования материнский (цитоплазматический). Иногда мутация мтДНК возникает *de novo* на ранней стадии онтогенеза, что проявляется спорадическим случаем заболевания [8, 9].

При МЦ поражаются любые органы и ткани, причем степень поражения варьирует от субклинической до клинически выраженной. Патология может касаться какого-то ограниченного органа или ткани, сочетанного поражения нервной системы и скелетных мышц (наиболее энергопотребляющие структуры) либо проявляться мультисистемными нарушениями (сочетание нервно-мышечной и экстракраниальной органной патологии) [8]. При этом олигосимптомная патология с течением времени может трансформироваться в полисистемное заболевание. Различные комбинации органных поражений составляют митохондриальные синдромы. Среди них наиболее частыми являются митохондриальная энцефалопатия с лактатацидозом и ИПЭ (MELAS), миоклонус-эпилепсия с рваными красными волокнами, митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия, синдром Лея — подострая некротизирующая энцефалопатия, синдром Лебера — наследственная зрительная невропатия, синдром Кернса—Сейра и др. [6, 13].

Распространенность МЗ окончательно не уточнена, поскольку часто, особенно при олигосимптомных проявлениях, они не диагностируются. Согласно исследованию P. Chinnery и D. Turnbull, частота МЗ в Англии в целом составляет 12,48 на 100 000 человек [14]. Частота носительства мутации 3243 A > G, наиболее часто ассоциированной с ведущим синдромом МЗ — MELAS, колеблется в разных странах от 18,4 до 60 на 100 000 индивидуумов общей популяции [6]. Частота ИПЭ, одного из основных проявлений синдрома MELAS, по данным Bogousslavsky и Regli (1987) [15], составляет 2%, а, по данным Lanthier (2000), — 7% среди всех случаев инсультов у пациентов молодого возраста. Согласно результатам исследования Majamaa и соавт. [16], каждый десятый пациент молодого возраста с инфарктом в затылочной доле головного мозга имел клинические и генетические проявления МЦ. Martinez-Fernandez и соавт. [17] обнаружили признаки МЗ при мышечной биопсии у трети из 18 пациентов моложе 50 лет с криптогенным инсультом.

ИПЭ при MELAS

ИПЭ являются характерным проявлением MELAS. Впервые заболевание MELAS было описано в 1984 г. Pavlakis и соавт. [18], которые и предложили его название, отражающее основные клинические и лабораторные признаки. Шесть лет спустя была открыта причина заболевания — точковая мутация с заменой аденина (А)

на гуанин (G) в нуклеотиде 3243 митохондриального генома, кодирующего транспортную РНК (тРНК) лейцина (мутация tRNA^{Leu} A > G) [19]. Данная мутация обнаруживается в 80% всех случаев MELAS [19]. В 10% случаев заболевание обусловлено мутацией tRNA^{Leu} T > C [20]. В остальных случаях выявляются другие мутации (к настоящему времени описано около 30). Они расположены в генах тРНК различных аминокислот (лейцина, лизина, фенилаланина, серина, валина, глутамин, гистидина), а также в генах, кодирующих протеины (гены COXIII, ND1, ND4, ND5, ND6, CYB) [21]. Многие из этих мутаций, в большей степени протеинкодирующие, ассоциируются не только с MELAS, но и с другими синдромами МЦ (LHON, болезнь Leigh, MERRF) [21]. Следствием мутации в протеинкодирующих генах является нарушение синтеза определенного белка, в то время как мутации в тРНК или рРНК приводят к изменению синтеза различных митохондриальных белков в целом, что позволяет им быть доминирующей причиной MELAS.

Заболевание наследуется по материнской линии. У других членов семьи, имеющих характерную мутацию мтДНК, имеются отдельные проявления MELAS, тогда как полная клиническая картина встречается редко. Более того, некоторые члены семьи, имеющие мутацию, клинически могут быть асимптомными [22]. Клинически ИПЭ наиболее часто (почти половина или более случаев) представлены зрительными симптомами (гемианопсия, корковая слепота), несколько реже — афатическими, двигательными либо иными корковыми нарушениями или атаксией. Как правило, очаговая неврологическая симптоматика нарастает в течение нескольких дней или недель [22—25].

Более чем в 2/3 случаев (69%) ИПЭ сочетается с тяжелой интенсивной головной болью (ГБ), не снимающейся с приемом анальгетиков. ГБ, как правило, носит пульсирующий характер, располагается с одной или двух сторон, сопровождается тошнотой, рвотой, светобоязнью, усиливается при физическом напряжении, что нередко делает ее неотличимой от мигренозного приступа. ГБ может предшествовать очаговой неврологической симптоматике либо развиваться одновременно с ней. В части случаев за появлением ГБ следует эпилептический приступ (ЭП) с последующим острым развитием неврологической симптоматики [10].

Частота сочетания ИПЭ с ЭП такая же, как и с ГБ (69%) [10]. В большинстве случаев ЭП носят парциальный характер, что обусловлено фокальным поражением головного мозга. Реже они представлены генерализованными припадками. ЭП чаще являются предвестниками ИПЭ либо признаком прогрессирующего поражения коры головного мозга. Иногда ЭП принимают характер статуса парциальных судорожных и бессудорожных припадков [25].

У многих больных при ИПЭ отмечаются расстройства сознания различной степени выраженности, когнитивные нарушения, психозы. Эти проявления на электроэнцефалограмме ассоциируются с пролонгированной эпилептиформной активностью в пораженном полушарии (периодические латерализованные и фокальные эпилептиформные разряды), что некоторыми исследователями рассматривается как бессудорожный эпилептический статус [26].

Клиническое течение каждого ИПЭ относительно доброкачественное, с полным или значительным регрессом очаговых неврологических симптомов в течение нескольких недель, реже дней или месяцев. Вместе с тем описаны случаи, когда после первых ИПЭ прогрессирует энцефалопатия с рецидивирующими психозами и ЭП [24, 25]. С течением времени ИПЭ повторяются с разной частотой, причем интервалы между ними могут укорачиваться. Вне зависимости от степени регресса очаговой неврологической симптоматики при ИПЭ, частоты и тяжести их рецидивов происходит постепенное нарастание симптомов энцефалопатии с развитием на финальной стадии заболевания деменции, психических нарушений, вследствие чего больные нуждаются в постоянной пост-

ронной помощи. Причинами смерти при MELAS являются эпилептический статус, аспирационная пневмония и сердечно-легочная недостаточность.

Морфологические изменения в мозге при ИПЭ представлены одиночными, множественными или сливающимися очагами некроза разной степени давности, расположенными преимущественно в коре затылочной, теменной и височной долей головного мозга, в меньшей степени — в подлежащем белом веществе, что сочетается с участками глиоза [3, 27]. Нередко вдоль извилин головного мозга выявляются петехиальные кровоизлияния [25], которые рассматриваются как маркер коркового ламинарного некроза. Нередко обнаруживаются фокальный некроз и глиоз в зубчатом ядре мозжечка и базальных ганглиях. В коре мозжечка встречается изменение клеток Пуркинье с набуханием дендритов и заполнением их митохондриями, вследствие чего клетки становятся похожими на кактусы («кактусовидные образования»).

Другим частым изменением, выявляемым при морфологическом исследовании, является наличие участков пролиферации капилляров с прерывистой эндотелиальной выстилкой. При электронной микроскопии в эндотелии капилляров, гладкомышечных клетках артериол и небольших артерий вблизи некротического поражения выявляются многочисленные аномальные митохондрии [28]. Подобные изменения отмечаются и в стенке хореоидальных сплетений. Данные сосудистые изменения, развивающиеся вследствие митохондриальной дисфункции, обозначаются как митохондриальная ангиопатия [28]. Некоторые исследователи придают ей основное значение в патогенезе ИПЭ [28, 29]. Описано отложение минералов в сосудах базальных ганглиев [29].

При иммуногистохимическом исследовании в нейронах выявляется снижение окрашивания субъединиц ферментов дыхательной цепи митохондрий, кодируемых мтДНК, тогда как окрашивание субъединиц, кодируемых яДНК, остается нормальным или незначительно сниженным. Наиболее выраженные изменения отмечаются в коре головного мозга. Они также обнаруживаются в коре и зубчатом ядре мозжечка, хвостатых ядрах, скорлупе, черной субстанции. Аналогичные иммуногистохимические изменения выявляются в артериолах мягкой мозговой оболочки и артериолах различных областей головного мозга. Однако отсутствует четкая корреляция между территорией пораженных сосудов и локализацией очагов в головном мозге, что косвенно указывает на метаболическую природу очагов поражения при MELAS [27]. Дефект ферментов дыхательной цепи митохондрий обнаруживается и в артериях более крупного калибра — лептоменингеальных и корковых артериях головного мозга, что сочетается с высоким процентом мутантной мтДНК [23].

Патофизиологические механизмы развития ИПЭ окончательно не раскрыты. Согласно гипотезе сосудистой ишемии, ИПЭ развивается вследствие сужения или окклюзии просветов небольших артерий, снижения в них церебрального кровотока. Определенное значение в развитии корковой ишемии придается нарушению ауторегуляции в условиях постепенно нарастающих метаболических потребностей [28]. Эта гипотеза основывается на выявляемых при электронной микроскопии признаках митохондриальной ангиопатии [28]. В последние годы она получила новое развитие. Было показано, что значительную роль в развитии ИПЭ играет нарушение обмена оксида азота — метаболита, опосредующего вазодилатацию и перфузию головного мозга [30–32]. При MELAS наблюдается снижение уровня цитрулина, синтезируемого энтерокитами АТФ-зависимым способом, что ведет к снижению аргинина, метаболизм которого тесно связан с цитрулином, и как следствие к снижению уровня оксида азота, поскольку аргинин служит основным субстратом синтазы оксида азота. С другой стороны, при MELAS создаются условия повышенного потребления аргинина и оксида азота. Это происходит вследствие повышенного связывания последнего ЦСО, активность

которой в дисфункциональных митохондриях увеличивается из-за компенсаторного возрастания их числа и массы. Относительный дефицит оксида азота ведет к эндотелиальной дисфункции с недостаточной вазодилатацией, нарушению ауторегуляции, что может иметь значение в развитии ИПЭ при MELAS [32]. Косвенным подтверждением данного механизма служат уменьшение клинических симптомов MELAS и улучшение цереброваскулярной реактивности на фоне лечения L-аргинином [33].

Гипотеза генерализованной цитопатии объясняет развитие ИПЭ нарушением окислительного фосфорилирования и энергопродукции в нейронах и/или глиальных клетках. Эта гипотеза подтверждается нарушением окислительного фосфорилирования в тканях мозга вне зависимости от зон поражения, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также сохранностью цереброваскулярного резерва. Дополнительное повреждающее воздействие на нейроны и глиальные клетки после ИПЭ оказывают хронический лактатацидоз и нарушение метаболизма глюкозы в тканях мозга [34].

Гипотеза неишемического нейроваскулярного клеточного повреждения, предложенная и развиваемая T. Iizuka и соавт., предполагает наличие митохондриальной нейропатии, лежащей в основе уязвимости и повышенной возбудимости нейронов, увеличенного энергопотребления, повышенной капиллярной проницаемости, которые инициируют и поддерживают ИПЭ, вызывают ЭП и ГБ. Она основана на 4 характерных признаках ИПЭ: гипервозбудимости нейронов, нейрональной уязвимости, повышенной проницаемости капилляров и гиперемии [24, 25]. Ключевое значение, по-видимому, имеет гипервозбудимость нейронов, повышающая их энергетические требования, которые в связи с дефектом окислительного фосфорилирования не могут быть обеспечены имеющимся количеством АТФ, что в конечном итоге ведет к их гибели [25]. Предполагается, что гипервозбудимость нейронов, обусловленная дестабилизацией мембранного потенциала и нарушением кальциевого гомеостаза в нейроне (вследствие дефекта окислительного фосфорилирования), приводит к генерированию эпилептиформной активности [26]. Имеет значение повышение содержания внеклеточного калия и глутамата в синаптической щели вследствие нарушения работы энергозависимой системы ионных каналов/ионного транспорта в коре головного мозга. Кроме того, митохондриальная дисфункция в эндотелиальных клетках и астроцитах — главных составляющих гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) — способна нарушить энергозависимое поддержание внеклеточного ионного гомеостаза, способствуя тем самым гипервозбудимости нейронов [10, 24, 25]. Возникающая локальная эпилептическая активность приводит к деполяризации смежных нейронов и распространению эпилептической активности в коре головного мозга [10, 35]. Эпилептическая активность и митохондриальная капиллярпатия повышают проницаемость ГЭБ, приводя к вазогенному отеку головного мозга [24]. Развивающийся энергетический дисбаланс между потребностью в энергии и недостаточностью АТФ может стать причиной ламинарного некроза нейронов коры головного мозга. ГБ — частое проявление ИПЭ — объясняется вазодилатацией вследствие эпилептической активности и перикапиллярным отеком, приводящим к активации периваскулярных рецепторов первой ветви тройничного нерва [10, 35]. Предполагается, что использование на ранней стадии ИПЭ препаратов с мембрано-стабилизирующими свойствами и препаратов, подавляющих повышенную нейрональную возбудимость, способно прервать каскад патологических событий [10].

В диагностике ИПЭ при MELAS большое значение имеют нейровизуальное исследование головного мозга, магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), ЭЭГ, биопсия мышц, молекулярно-генетическое исследование, определение уровня лактата в крови или спинномозговой жидкости, исследование некоторых аминокислот, а

также анализ системных и неврологических проявлений заболевания, присутствующих наряду с ИПЭ.

Среди нейровизуальных методик основная роль принадлежит МРТ из-за ее высокой чувствительности в определении патологического сигнала мозга и возможности оценки динамических изменений. При ИПЭ у больных с MELAS МРТ обнаруживает единичные или множественные очаги различного размера, напоминающие зоны ишемии, за исключением тех, которые не соответствуют сосудистым бассейнам, и они преимущественно располагаются в коре головного мозга [18, 22, 36]. Наиболее часто вовлекаются височная, теменная и затылочная доли [37]. Теменно-затылочная локализация отмечается в 2 раза чаще височной и 4 раза чаще лобной [38]. В острой стадии ИПЭ структурные изменения мозга на T2-взвешенных и FLAIR МРТ-изображениях характеризуются сигналом повышенной интенсивности корковой локализации при относительной интактности глубокого белого вещества головного мозга [1, 18, 22]. В режиме T1 МРТ-сигнал имеет сниженную интенсивность. Эти патологические изменения мозга могут иметь различный размер, быть единичными или множественными, одно- или двусторонними, обычно асимметричными, и их расположение не соответствует сосудистым бассейнам [18, 22]. В первые дни и недели ИПЭ (чаще 1-ю и 2-ю недели) зона повреждения головного мозга может увеличиваться, распространяясь на подлежащее белое вещество и смежные отделы коры вне бассейнов кровоснабжающих артерий. Это уникальная патофизиология поражения мозга при ИПЭ нехарактерна для атеротромботического или кардиоэмболического инсульта [1, 24, 39, 40].

В подострой стадии ИПЭ очаги поражения в T1-взвешенном режиме МРТ, как правило, имеют гиперинтенсивный сигнал, повторяющий конфигурацию корковых извилин и отражающий, как полагают, корковый ламинарный некроз. При МРТ в режиме FS (подавление жира) очаги также представлены гиперинтенсивным сигналом, что предположительно свидетельствует о наличии петехиальных кровоизлияний, а не накоплении жира макрофагами [25, 40]. При введении контрастного вещества отмечается его накопление в коре, что указывает на нарушение ГЭБ. Регресс очаговых изменений, выявляемых при МРТ, начинается в месте изначального повреждения и последовательно распространяется на последние области головного мозга [24, 39, 40].

В хронической стадии при МРТ часто обнаруживаются корковая атрофия, изменения в подлежащем белом веществе, локальное расширение борозд и желудочков, что соответствует хронической стадии ламинарного коркового некроза и глиоза. Степень выраженности этих изменений нарастает с каждым последующим ИПЭ [25, 40].

МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ-МРТ) важна для понимания патофизиологии ИПЭ, так как позволяет различить цитотоксический и вазогенный отек мозга. Первый на ДВИ-изображениях визуализируется в виде сигнала повышенной интенсивности, а на картах ИКД (измеренный коэффициент диффузии) — как сигнал сниженной интенсивности. Эти изменения сигнала выявляются уже через минуты после повреждения головного мозга и сохраняются в течение 2–4 нед. Вазогенный отек на ДВИ выглядит как область сниженной или нормальной интенсивности сигнала, а на картах ИКД — как сигнал повышенной или нормальной интенсивности. При этом более специфичным считается изменение ИКД. Данные литературы о ДВИ-МРТ при ИПЭ противоречивы. Некоторые авторы отмечают, что при остром ИПЭ ИКД не изменен или даже повышен, что позволяет предполагать наличие вазогенного отека головного мозга [10, 41]. В то же время X. Wang и соавт. (2003) обнаружили снижение ИКД при ИПЭ, что соответствует цитотоксическому отеку мозга. Повторная ДВИ-МРТ, проведенная W. Vi и соавт. [9], выявила последовательное изменение ИКД с нормального в острой стадии ИПЭ на сниженный в подострой. Это позволяет предположить, что цитотоксический отек при ИПЭ не

является следствием острой ишемии мозга, а, возможно, обусловлен метаболической смертью клетки, связанной с митохондриальной дисфункцией.

МРТ в режиме перфузионно-взвешенных изображений (ПВИ-МРТ) в острой стадии ИПЭ выявляет фокальную гиперперфузию в зоне повреждения, а в хронической и атрофической — фокальную гипоперфузию при сохранной цереброваскулярной реактивности [35, 36].

МРС имеет большое диагностическое значение, поскольку позволяет выявить в головном мозге накопление лактата — чувствительного маркера МЗ вне зависимости от зоны его определения. Пороговым считается уровень лактата более 1 ммоль/л [36]. По мнению M. Bianchi и соавт. [36], лактатный пик может служить маркером МЗ при его обнаружении в неповрежденных (по данным МРТ) областях мозга у больных с клиническими проявлениями МЗ. Наиболее оптимальным считается определение лактатного пика в стадии обострения. Полной нормализации показателей с течением времени, как правило, не происходит. В некоторых случаях пик лактата выявляется более чем через год после ИПЭ. У части больных с МЗ повышение лактата не обнаруживают, что связывают со стадией заболевания, в которой проводится МРС, и относительной интактностью зоны головного мозга, выбранной для определения лактата [40, 43, 44]. Отмечается обратно пропорциональная зависимость между уровнями лактата и N-ацетил-L-аспартата — NAA (нейронально-аксональный маркер, синтезируемый в митохондриях). Описаны наблюдения, в которых регистрировался специфический патологический сигнал от сукцината — биомаркера нарушений в комплексе II дыхательной цепи митохондрий. МРС считается более чувствительным методом, чем МРТ. Выявление пика лактата может предшествовать изменениям на ДВИ-МРТ [36, 43].

ЭЭГ в остром периоде ИПЭ обычно обнаруживает пароксизмальные знаки, распространяющиеся за пределы очагового поражения мозга, выявляемого на МРТ. Чаще всего они представлены фокальными периодическими эпилептиформными разрядами, реже — периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами и фокальными пиками. При повторных исследованиях выраженность пароксизмальной активности уменьшается [25].

Биопсия мышц относится к методам диагностики, проводимым на ранней стадии заболевания для подтверждения диагноза МЗ. Биопсия мышц проводится даже при отсутствии клинических признаков мышечной патологии. Гистологические и гистохимические исследования мышц обычно включают окрашивание трихромом по методу Гомори, окрашивание на сукцинатдегидрогеназу (СДГ), никотинамидадениндинуклеотидтетразолий редуктазу (НАДН-ТР) и окрашивание на ЦСО [3, 45].

Методом Гомори выявляются патогномичные для МЗ «рваные красные волокна» (РКВ), представляющие собой миофибриллы с высоким содержанием мутантного генома и большим числом пролиферирующих структурно измененных митохондрий. Обычно феномен РКВ указывает на изменение функциональных белков (тРНК) и редко выявляется при дефектах структуры генов (например, при наследственной зрительной невропатии Лебера) [9].

РКВ хорошо обнаруживаются при окрашивании на СДГ и НАДН-ТР, при этом они называются «рванными синими волокнами». При MELAS хорошее окрашивание на СДГ обнаруживают не только в поперечной полосатой мускулатуре, но и в миоцитах артериальной стенки, что также указывает на повышение в них числа митохондрий. Окрашивание на ЦСО дает различные результаты: негативные, нормальные и позитивные [32]. ЦСО-позитивные РКВ являются характерным и до некоторой степени специфичным гистохимическим признаком MELAS, отсутствующим при других МЗ [6, 40]. Феномен обусловлен относительной сохранностью активности дыхательной цепи при MELAS по сравнению с другими МЗ [6]. Предполагается, что, несмотря на снижение ак-

тивности ЦСО в каждой отдельной митохондрии, наличие компенсаторной пролиферации митохондрий приводит к тому, что общая активность ЦСО равна таковой у здоровых лиц или даже превышает ее [6]. Достаточно часто наблюдаются рассеянные ЦСО-отрицательные волокна. Они неспецифичны для поражения какого-либо определенного ферментативного комплекса дыхательной цепи и могут наблюдаться при любых ее нарушениях [3].

Молекулярная диагностика MELAS включает выявление характерных мутаций и подсчет гетероплазмы с помощью различных модификаций метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6]. Материалом для проведения молекулярной диагностики мтДНК служат лейкоциты крови, мышечные клетки, осадок мочи, слизистая оболочка щеки и фибробласты кожи. Уровень гетероплазмы мутантной мтДНК может широко варьировать в зависимости от выбранного для исследования материала.

Большое значение в диагностике ИПЭ при MELAS наряду с лабораторно-инструментальными методами имеет оценка всех клинических проявлений заболевания [6]. Так, при MELAS наряду с ИПЭ встречаются такие неврологические проявления, как офтальмоплегия, прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, периферическая и зрительная невропатия, когнитивные нарушения вплоть до развития деменции, мозжечковые симптомы, дистония и атетоз, эпизоды нарушения сознания [1, 6, 11, 22, 27].

Системные проявления при MELAS представлены поражением мышц и различных органов. Поражение мышц проявляется повышенной мышечной утомляемостью, слабостью, плохой переносимостью физических нагрузок, после которых могут возникать миалгии, и гипотрофией мышц [6, 11]. Кардиальная патология чаще всего представлена гипертрофической (обычно неоструктуривной концентрической) и дилатационной кардиомиопатиями. Они развиваются у 18% пациентов и могут быть первым клиническим проявлением MELAS, причем гипертрофическая кардиомиопатия может переходить в дилатационную [6, 22]. Вторым по частоте (до 14%) кардиальным проявлением являются нарушения внутрисердечной проводимости, включая синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта [22, 46]. Эндокринные нарушения при MELAS включают диабет, обычно инсулиннезависимый, который за многие годы может предшествовать неврологической симптоматике. На фоне сахарного диабета, осложненного кетоацидозом, у больных MELAS могут развиваться эпилептические припадки, что нехарактерно для обычного диабета с кетоацидозом [47]. Причиной диабета при MELAS является неспособность секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы из-за их энергетической недостаточности и зависимости от АТФ-зависимой Na-K-помпы. Предполагается, что в этих случаях имеется высокий процент мутантной мтДНК в β -клетках поджелудочной железы [6]. К другим эндокринным нарушениям относятся гипоталамо-гипофизарные нарушения со снижением выработки гормона роста, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [48], гипотиреоз, снижение функции паращитовидных желез, сопровождающееся нарушением кальциевого обмена. С последним, по-видимому, связано обнаруживаемое в ряде случаев при компьютерной томографии обызвествление базальных ганглиев мозга. Патология глаз представлена пигментным ретинитом. Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается нечасто и характеризуется панкреатитом, циклической рвотой, гепатопатией, нарушением желудочно-кишечной моторики, парезом желудка, прогрессирующей кишечной псевдообструкцией и мальабсорбцией. Причиной желудочно-кишечных расстройств предположительно является хроническое нарушение энергообеспечения органов. Поражение кожи развивается редко. Оно характеризуется диффузной чешуйчатой эритемой, ретикулярной пигментацией, умеренным гипертрихозом, себорейной экземой, витилиго. Поражение почек при MELAS развивается редко. Оно проявляется прокси-

мальной тубулопатией (синдром Фанкони), недифференцированной нефротической протеинурией и фокальным сегментарным гломерулосклерозом. При патоморфологическом исследовании обнаруживают многочисленные патологически измененные митохондрии в подоцитах и почечных канальцах при отсутствии иммунных и сосудистых изменений. Поражение легких встречается редко и представлено легочной гипертензией [6].

Инсульты при МЗ

В то время как ИПЭ при MELAS хорошо описаны в литературе, сообщения об ишемических инсультах при МЗ единичны. Их причиной может быть кардиогенная эмболия, которая чаще возникает при синдроме Кернса—Сейра и обусловлена характерными для этого синдрома аритмией и кардиомиопатией. Последние могут сопровождаться развитием тромбов в ушке левого предсердия или пристеночных тромбов, которые служат субстратом эмболии в артерии головного мозга [17, 27].

Имеются единичные описания инсультов при МЗ, предполагаемой причиной которых является окклюзирующая артериопатия интра- и/или экстракраниальной локализации. Так, A. Destée и соавт. [49] описали больного с клиническими проявлениями MELAS и инфарктом мозга, у которого при церебральной ангиографии обнаружили неравномерный калибр средней и передней мозговых артерий и окклюзии их ветвей. В 2007 г. N. Longo и соавт. [50] опубликовали сообщение о прогрессирующем двустороннем окклюзирующем поражении интракраниального отдела внутренних сонных артерий у девочки 7 лет с признаками МЦ, обнаруженной при биопсии мышц, и мутацией мтДНК по данным молекулярного тестирования. Позднее T. Iizuka и соавт. [51] описали молодого больного с MELAS и повторными ишемическими инсультами, связанными с преходящей окклюзией интра-экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, у которого была выявлена мутация РНК фенилаланина (G617A).

Роль МЦ в развитии ишемического инсульта, по-видимому, недооценивается и должна иметься в виду у больных молодого возраста с криптогенным инсультом [5]. На это указывают E. Martinez-Fernández и соавт. [17], которые выявили биохимические и морфологические (по данным мышечной биопсии) признаки МЗ у 7 из 18 больных с ишемическим инсультом или переходящими нарушениями мозгового кровообращения неясного генеза, не имеющих клинических признаков митохондриальных болезней. Несмотря на предположение о патогенетической связи инсультов с митохондриальной патологией, авторы не рассматривают конкретные механизмы ее реализации.

Лечение. Несмотря на быстрое и значительное расширение знаний о митохондриальной патологии, возможности ее лечения остаются крайне ограниченными. В связи с этим при ведении больных с МЗ важно избегать препаратов, угнетающих активность дыхательной цепи митохондрий. К ним относятся препараты вальпроевой кислоты, барбитураты, бигуаниды, тетрациклины, хлорамфеникол, зидовудин, некоторые локальные анестетики и фенотиазины [6, 52].

Одними из основных препаратов, используемых при митохондриальных болезнях, являются хиноновые производные (коэнзим Q и его синтетический аналог идебенон — нобен), которые участвуют в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий и служат «ловушкой» для свободных радикалов [12, 13, 52—54].

Назначают также витамины и препараты, являющиеся кофакторами ферментов дыхательной цепи митохондрий. Рекомендуют их различные комбинации («митохондриальный коктейль»), большинство из которых включают креатин, α -липоевую кислоту, тиамин, рибофлавин (B_2), ниацин (B_3), витамины B_6 и B_{12} , C, E, K, биотин, пантотеновую кислоту, L-карнитин, цинк-пиколинат, сукцинат [54]. Единый подход к дозам кофакторов, добавок и витаминов, составляющих «митохондриальный коктейль», и продолжительности лечения в литера-

тивности ЦСО в каждой отдельной митохондрии, наличие компенсаторной пролиферации митохондрий приводит к тому, что общая активность ЦСО равна таковой у здоровых лиц или даже превышает ее [6]. Достаточно часто наблюдаются рассеянные ЦСО-отрицательные волокна. Они неспецифичны для поражения какого-либо определенного ферментативного комплекса дыхательной цепи и могут наблюдаться при любых ее нарушениях [3].

Молекулярная диагностика MELAS включает выявление характерных мутаций и подсчет гетероплазмы с помощью различных модификаций метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) [6]. Материалом для проведения молекулярной диагностики мтДНК служат лейкоциты крови, мышечные клетки, осадок мочи, слизистая оболочка щеки и фибробласты кожи. Уровень гетероплазмы мутантной мтДНК может широко варьировать в зависимости от выбранного для исследования материала.

Большое значение в диагностике ИПЭ при MELAS наряду с лабораторно-инструментальными методами имеет оценка всех клинических проявлений заболевания [6]. Так, при MELAS наряду с ИПЭ встречаются такие неврологические проявления, как офтальмоплегия, прогрессирующая нейросенсорная тугоухость, периферическая и зрительная невропатия, когнитивные нарушения вплоть до развития деменции, мозжечковые симптомы, дистония и атетоз, эпизоды нарушения сознания [1, 6, 11, 22, 27].

Системные проявления при MELAS представлены поражением мышц и различных органов. Поражение мышц проявляется повышенной мышечной утомляемостью, слабостью, плохой переносимостью физических нагрузок, после которых могут возникать миалгии, и гипотрофией мышц [6, 11]. Кардиальная патология чаще всего представлена гипертрофической (обычно необструктивной концентрической) и дилатационной кардиомиопатиями. Они развиваются у 18% пациентов и могут быть первым клиническим проявлением MELAS, причем гипертрофическая кардиомиопатия может переходить в дилатационную [6, 22]. Вторым по частоте (до 14%) кардиальным проявлением являются нарушения внутрисердечной проводимости, включая синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта [22, 46]. Эндокринные нарушения при MELAS включают диабет, обычно инсулиннезависимый, который за многие годы может предшествовать неврологической симптоматике. На фоне сахарного диабета, осложненного кетоацидозом, у больных MELAS могут развиваться эпилептические припадки, что нехарактерно для обычного диабета с кетоацидозом [47]. Причиной диабета при MELAS является неспособность секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы из-за их энергетической недостаточности и зависимости от АТФ-зависимой Na-K-помпы. Предполагается, что в этих случаях имеется высокий процент мутантной мтДНК в β -клетках поджелудочной железы [6]. К другим эндокринным нарушениям относятся гипоталамо-гипофизарные нарушения со снижением выработки гормона роста, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [48], гипотиреоз, снижение функции паращитовидных желез, сопровождающееся нарушением кальциевого обмена. С последним, по-видимому, связано обнаруживаемое в ряде случаев при компьютерной томографии обызвествление базальных ганглиев мозга. Патология глаз представлена пигментным ретинитом. Поражение желудочно-кишечного тракта наблюдается нечасто и характеризуется панкреатитом, циклической рвотой, гепатопатией, нарушением желудочно-кишечной моторики, парезом желудка, прогрессирующей кишечной псевдообструкцией и мальабсорбцией. Причиной желудочно-кишечных расстройств предположительно является хроническое нарушение энергообеспечения органов. Поражение кожи развивается редко. Оно характеризуется диффузной чешуйчатой эритемой, ретикулярной пигментацией, умеренным гипертрихозом, себорейной экземой, витилиго. Поражение почек при MELAS развивается редко. Оно проявляется прокси-

мальной тубулопатией (синдром Фанкони), недифференцированной нефротической протеинурией и фокальным сегментарным гломерулосклерозом. При патоморфологическом исследовании обнаруживают многочисленные патологически измененные митохондрии в подоцитах и почечных канальцах при отсутствии иммунных и сосудистых изменений. Поражение легких встречается редко и представлено легочной гипертензией [6].

Инсульты при МЗ

В то время как ИПЭ при MELAS хорошо описаны в литературе, сообщения об ишемических инсультах при МЗ единичны. Их причиной может быть кардиогенная эмболия, которая чаще возникает при синдроме Кернса—Сейра и обусловлена характерными для этого синдрома аритмией и кардиомиопатией. Последние могут сопровождаться развитием тромбов в ушке левого предсердия или пристеночных тромбов, которые служат субстратом эмболии в артерии головного мозга [17, 27].

Имеются единичные описания инсультов при МЗ, предполагаемой причиной которых является окклюзирующая артериопатия интра- и/или экстракраниальной локализации. Так, A. Destée и соавт. [49] описали больного с клиническими проявлениями MELAS и инфарктом мозга, у которого при церебральной ангиографии обнаружили неравномерный калибр средней и передней мозговых артерий и окклюзии их ветвей. В 2007 г. N. Longo и соавт. [50] опубликовали сообщение о прогрессирующем двустороннем окклюзирующем поражении интракраниального отдела внутренних сонных артерий у девочки 7 лет с признаками МЦ, обнаруженной при биопсии мышц, и мутацией мтДНК по данным молекулярного тестирования. Позднее T. Iizuka и соавт. [51] описали молодого больного с MELAS и повторными ишемическими инсультами, связанными с преходящей окклюзией интра-экстракраниального отдела внутренней сонной артерии, у которого была выявлена мутация РНК фенилаланина (G617A).

Роль МЦ в развитии ишемического инсульта, по-видимому, недооценивается и должна иметься в виду у больных молодого возраста с криптогенным инсультом [5]. На это указывают E. Martinez-Fernández и соавт. [17], которые выявили биохимические и морфологические (по данным мышечной биопсии) признаки МЗ у 7 из 18 больных с ишемическим инсультом или переходящими нарушениями мозгового кровообращения неясного генеза, не имеющих клинических признаков митохондриальных болезней. Несмотря на предположение о патогенетической связи инсультов с митохондриальной патологией, авторы не рассматривают конкретные механизмы ее реализации.

Лечение. Несмотря на быстрое и значительное расширение знаний о митохондриальной патологии, возможности ее лечения остаются крайне ограниченными. В связи с этим при ведении больных с МЗ важно избегать препаратов, угнетающих активность дыхательной цепи митохондрий. К ним относятся препараты вальпроевой кислоты, барбитураты, бигуаниды, тетрациклины, хлорамфеникол, зидовудин, некоторые локальные анестетики и фенотиазины [6, 52].

Одними из основных препаратов, используемых при митохондриальных болезнях, являются хиноновые производные (коэнзим Q и его синтетический аналог идебенон — нобен), которые участвуют в транспорте электронов в дыхательной цепи митохондрий и служат «ловушкой» для свободных радикалов [12, 13, 52—54].

Назначают также витамины и препараты, являющиеся кофакторами ферментов дыхательной цепи митохондрий. Рекомендуют их различные комбинации («митохондриальный коктейль»), большинство из которых включают креатин, α -липоевую кислоту, тиамин, рибофлавин (B_2), ниацин (B_3), витамины B_6 и B_{12} , C, E, K, биотин, пантотеновую кислоту, L-карнитин, цинк-пиколинат, сукцинат [54]. Единый подход к дозам кофакторов, добавок и витаминов, составляющих «митохондриальный коктейль», и продолжительности лечения в литера-

туре отсутствует. В остром периоде ИПЭ используют антиоксиданты — акцепторы свободных радикалов, чрезмерное образование которых вследствие дисфункции дыхательной цепи митохондрий приводит к повреждению клеток через перекисное окисление липидов [10].

Новым направлением лечения ИПЭ является применение L-аргинина. По данным Y. Koga и соавт. [30, 31], уже через 30 мин после внутривенного введения препарата отмечается уменьшение ГБ, тошноты, рвоты и очаговых неврологических симптомов, характерных для ИПЭ. L-аргинин обладает также профилактическим действием, о чем свидетельствует проспективное наблюдение за больными, принимавшими в течение 18 мес L-аргинин в качестве пищевой добавки (неслепое и нерандомизированное исследование) [33]. Механизм действия L-аргинина окончательно не уточнен. Предполагается, что он улучшает эндотелиальную функцию и мозговой кровоток за счет вазодилатации, поскольку является донором субстрата для синтазы оксида азота при генерации последнего. Кроме того, L-аргинин может вызывать поглощение глутамата и высвобождение γ -аминомасляной кислоты, приводя к увеличенной продукции орнитина [33].

Другим перспективным препаратом, требующим контролируемых исследований, является таурин — заменимая серосодержащая аминокислота. При MELAS наблюдается недостаток тауриновой модификации мутантной ТРНК Leu(UUR), в связи с чем таурин может быть потенциально эффективным при ИПЭ [10]. Показано, что таурин препятствует глутаматзависимому повреждению митохондрий и гибели клеток.

Данные о применении дихлорацетата, активирующего пируватдегидрогеназный комплекс и снижающего накопление пирувата и продукцию лактата (главных источников тканевого повреждения при митохондриальной патологии), неоднозначны. С одной стороны, имеются данные о его эффективности при MELAS в отношении уменьшения ГБ, ИПЭ, мышечной слабости [10], с другой — показано развитие у многих больных токсической периферической полинейропатии без существенного улучшения течения заболевания [1].

T. Iizuka и соавт. [51] рекомендуют назначение антиконвульсантов при ИПЭ, принимая во внимание роль гипервозбудимости нейронов в их генезе. При наличии признаков отека головного мозга в остром периоде ИПЭ показано назначение кортикостероидов. Последние должны использоваться с осторожностью при сопутствующем сахарном диабете.

В качестве кандидата при лечении ИПЭ рассматривается миноциклин — препарат, обладающий антиапоптотным действием за счет ингибирования активации каспаз и ингибирования «утечки» из митохондрий цитохрома C [55]; нейропротекторный эффект также связан с ингибированием активации микроглии.

Неизвестно, показано ли применение аспирина и клопидогреля для вторичной профилактики ИПЭ. Однако необходимо помнить, что аспирин угнетает транспорт электронов по дыхательной цепи митохондрий [13].

Симптоматическое лечение чаще всего включает антиконвульсанты, поскольку ИПЭ при MELAS нередко сочетается с эпилептическими припадками. Считается, что лучше всего переносятся ламотриджин, габапентин, лоразепам и левитирацетам. Применение карбамазепина и окскарбамазепина может усилить гипонатриемию, повышая тем самым риск развития приступов. Для коррекции мигреноподобной ГБ, часто сочетающейся с ИПЭ, могут быть эффективны триптановые препараты [13].

В заключение следует отметить, что основными неврологическими проявлениями МЗ являются ИПЭ и ишемические инсульты, развивающиеся, как правило, в молодом и детском возрасте. Патогенез ИПЭ в первую очередь связан с нарушением метаболизма в клетках головного мозга из-за расстройства энергопродукции митохондриями. Причиной ишемических инсультов служат окклюзирующий процесс в экстра-интракраниальных

артериях, характер которого неясен, а также кардиогенные эмболии, обусловленные «митохондриальной» кардиопатией и аритмией. Несмотря на большие успехи, достигнутые в изучении данной проблемы, многие вопросы диагностики, патогенеза и лечения МЗ остаются нераскрытыми и требуют дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirano M., Kaufmann P., DeVivo D., Tanji K. Mitochondrial neurology I: encephalopathies. In: Di Mauro S., Hirano M., Schon E. Mitochondrial medicine. Informa Healthcare, U. K. 2006; 27—44.
2. DiMauro S., Schon E. Mitochondrial mutations in human disease. Am. J. Med. Genet. 2001; 106: 18—26.
3. Filosto M., Tomelleri G., Tonin P. et al. Neuropathology of mitochondrial diseases. Biosci. Rep. 2007; 27: 23—30.
4. Haas R. H., Parikh S., Falk M. J. et al. The depth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol. Genet. Metab. 2008; 94: 16—37.
5. Zeviani M., Di Donato S. Mitochondrial disorders. Brain 2004; 127: 2153—2172.
6. Sproule D. M., Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes. Basic concepts, clinical phenotype and therapeutic management of MELAS syndrome. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2008; 1142: 133—158.
7. Ченцов Ю. С. Введение в клеточную биологию. 4-е изд. М.: ИКЦ «Академкнига»; 2003: 324—354.
8. Donato S. D. Multisystem manifestations of mitochondrial disorders. J. Neurol. 2009; 256: 693—710.
9. DiMauro S., Schon E. Mitochondrial mutations in human disease. Am. J. Med. Genet. 2001; 106: 18—26.
10. Iizuka T., Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: analysis of neurovascular cellular mechanisms. Curr. Neurovasc. Res. 2005; 2 (1): 29—45.
11. Темин П. А., Никанорова М. Ю., Николаева Е. А. Синдром MELAS (митохондриальная энцефалопатия, лактацидоз, инсультоподобные эпизоды): основные проявления, критерии диагностики, возможности лечения. Неврол. журн. 1998; 3 (2): 43—48.
12. Иллариошкин С. Н. Алгоритм диагностики митохондриальных энцефалопатий. Атмосфера. Невр. бол. 2007; 3: 23—27.
13. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta. Neurol. Scand. 2006; 114: 217—238.
14. Chinnery P. F., Turnbull D. M. Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. Am. J. Med. Genet. 2001; 106: 94—101.
15. Bogousslavsky J., Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. Arch. Neurol. 1987; 44: 479—482.
16. Majamaa K., Turkka J., Karppa M. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. Neurology 1997; 49: 1331—1334.
17. Martinez-Fernandez E., Gil-Peralta A., Garcia-Lozano R. et al. Mitochondrial disease and stroke. Stroke 2001; 32: 2507—2510.
18. Pavlakis S. G., 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.
19. Goto Y., 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.
20. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Biochim. Biophys. Acta. 1991; 1097: 238—240.
21. Wong L. J. Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. Muscle and Nerve 2007; 36: 279—293.
22. Hirano M., Pavlakis S. G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS): current concepts. J. Child. Neurol. 1994; 9: 4—13.
23. Goto Y., Horai S., Matsuoka T. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. Neurology 1992; 42: 545—550.
24. Iizuka T., Sakai F., Kan S., Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. Neurology 2003; 61: 1238—1244.
25. Iizuka T., Sakai F., Suzuki N. et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. Neurology 2002; 59: 816—824.
26. Feddersen B., Bender A., Arnold S. et al. Aggressive confusional state as a clinical manifestation of status epilepticus in MELAS. Neurology 2003; 61: 1149—1150.

27. Sparaco M., Simonati A., Cavallaro T. et al. MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol.* 2003; 106: 202–212.
28. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol.* 1987; 74: 226–233.
29. Betts J., Lightowers R. N., Turnbull D. M. Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem. Res.* 2004; 29: 505–511.
30. Koga Y., Ishibashi M., Ueki I. et al. Effects of L-arginine on the acute phase of strokes in three patients with MELAS. *Neurology* 2002; 58: 827–828.
31. Koga Y., Akita Y., Nishioka J. et al. L-Arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64: 710–712.
32. Naini A., Kaufmann P., Shanske S. et al. Hypocitrullinemia in patients with MELAS: an insight into the «MELAS paradox». *J. Neurol. Sci.* 2005; 229–230: 187–193.
33. Koga Y., Akita Y., Junko N. et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 2006; 66: 1766–1769.
34. Kaufmann P., Shungu D. C., Sano M. C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004; 62: 1297–1302.
35. Iizuka T., Sakai F., Ide T. et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during chronic stage of stroke-like episodes in MELAS — Implication of neurovascular cellular mechanism. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 126–138.
36. Bianchi M. C., Sgandurra G., Tosetti M. et al. Brain magnetic resonance in the diagnostic valuation of mitochondrial encephalopathies. *Biosci. Rep.* 2007; 27: 69–85.
37. Barkovich A., Good W., Koch T., Berg B. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *Am. J. Neuroradiol.* 1993; 14: 1119–1137.
38. Allard J. C., Tilak S., Carter A. P. CT and MR of MELAS syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 1988; 9: 1234–1238.
39. Bi W. L., Baehring J. M., Lesser R. L. Evolution of brain imaging abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J. Neuro-Ophthalmol.* 2006; 26: 251–256.
40. Michelson D. J., Ashwall S. The pathophysiology of stroke in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 665–674.
41. Ito H., Mori K., Harada M. et al. Serial brain imaging analysis of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev.* 2008; 30 (7): 483–488.
42. Wang X. Y., Noguchi K., Takashima S. et al. Serial diffusion-weighted imaging in a patient with MELAS and presumed cytotoxic oedema. *Neuroradiology* 2003; 45: 640–643.
43. Bianchi M. C., Tosetti M., Battini R. et al. Proton MR spectroscopy of mitochondrial diseases: analysis of brain metabolic abnormalities and their possible diagnostic relevance. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 1958–1966.
44. Saneto R. P., Friedman S. D., Shaw D. W. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 2008; 8: 396–413.
45. Dubowitz V., Sewry C., Lane R. Muscle biopsy. A practical approach. Saunders Elsevier, 3rd ed., 2007; 480–492.
46. Sproule D. M., Kaufmann P., Engelstad K. et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in patients with MELAS. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1625–1627.
47. Nakamura S., Yoshinari M., Wakisaka M. et al. Ketoacidosis accompanied by epileptic seizures in a patient with diabetes mellitus and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Diabet. Metab.* 2000; 26 (5): 407–410.
48. Ohkoshi N., Ishii A., Shiraiwa N. et al. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary system in mitochondrial encephalomyopathies. *J. Med.* 1998; 29 (1–2): 13–29.
49. Destée A., Martin J. J., Muller J. P. et al. Mitochondrial myopathy. Encephalopathy with lactic acidosis and cerebral infarction. *Rev. Neurol.* 1989; 145 (1): 37–48.
50. Longo N., Schrijver I., Vogel H. et al. Progressive cerebral vascular degeneration with mitochondrial encephalopathy. *Am. J. Med. Genet.* 2008; 146A: 361–367.
51. Iizuka T., Goto Yu-ichi, Miyakawa S. et al. Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation. *J. Neurol. Sci.* 2009; 278: 35–40.
52. Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu}(UUR) mutation. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 116: 1–14.
53. Лукьянова Л. Д. Новые возможности коррекции митохондриальной дисфункции в лечении неврологических заболеваний. *Consillium Medicum* 2007; 9 (8): 104–105.
54. Naviaux R. K. The spectrum of mitochondrial disease. In: *Mitochondrial and metabolic disorders — a primary care physician's guide.* Oradell, N. J.: Psy-Ed Corp., 1997: 3–10.
55. Scarabelli T. M., Stephanou A., Pasini E. et al. Minocycline inhibits caspase activation and reactivation, increases the ratio of XIAP to smac/DIABLO, and reduces the mitochondrial leakage of cytochrome C and smac/DIABLO. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 865–874.

Поступила 11.02.10

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616-092:612.017.1]-02:616.24-002.5]-085.276.4

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Д. С. Суханов¹, А. К. Иванов², М. Г. Романцов¹, А. Л. Коваленко³, С. Н. Демидик⁴, И. В. Кучко⁵

¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова; ²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; ³Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург; ⁴Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь; ⁵Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

Обобщены современные представления об иммунопатогенезе туберкулезной инфекции. Показаны ведущая роль Th1-иммунного ответа в формировании противотуберкулезного протективного иммунитета и влияние на исход заболевания баланса цитокинов, из которых основное значение принадлежит интерферону γ . Рассмотрены данные об эффективности современных иммуностропных препаратов, применяемых в терапии туберкулеза. Показано преимущество группы индукторов интерферона как средств патогенетической терапии, из которых наиболее значимым является циклоферон. Представлены данные о влиянии циклоферона на выработку эндогенного интерферона γ , позволяющую активировать Th1-иммунный ответ, что способствует ускорению абациллирования, закрытия полостей распада и положительной рентгенологической динамике. Показано влияние суцинатсодержащего растора цитофлавина на цитокиновый спектр у больных туберкулезом, а также на рентгенологические изменения в органах дыхания.

Ключевые слова: туберкулез, иммуностропные препараты, циклоферон, цитофлавин, интерферон γ , рентгенологическая динамика, абациллирование

Modern immunopathogenetic concepts of tuberculosis infection are summarized. Th1-mediated immune response is shown to play a leading role in the formation of antituberculosis immunity. Cytokine balance (especially that of interferon- γ) has marked influence on the outcome of infection. The data on efficiency of modern immunotropic drugs suggest advantages of interferon inductors, in the first place cyclopheron, for pathogenetic therapy. Cyclopheron participates in