

Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях. Клиническая лекция

А.С. Котов, К.В. Фирсов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alexeykotov1980@gmail.com

При дисфункции митохондрий преимущественно поражаются органы с высокой метаболической потребностью, в первую очередь – головной мозг. Эпилепсия является распространенным фенотипическим признаком как синдромных, так и несиндромных митохондриальных заболеваний. Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях плохо поддается лечению и часто является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с митохондриальной эпилепсией назначают различные антиэпилептические препараты, однако следует избегать митохондриотоксичных препаратов. Представлены описания синдромов MELAS, MERRF, Leigh и NARP.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, митохондрии, MELAS, MERRF, Leigh, NARP

Для цитирования: Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях. Клиническая лекция. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):63–70. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-63-70

Epilepsy in mitochondrial diseases. Clinical lecture

A.S. Kotov, K.V. Firsov

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Contacts: Aleksey Sergeevich Kotov alexeykotov1980@gmail.com

Mitochondrial dysfunction mainly affects organs with high metabolic demand, primarily the brain. Epilepsy is a common phenotypic sign of both syndromic and non-syndromic mitochondrial diseases. Epilepsy in mitochondrial diseases is poorly treatable and is often an unfavorable prognostic sign. Patients with mitochondrial epilepsy are prescribed various anti-seizure medications. Mitochondriotoxic drugs should be avoided. Descriptions of MELAS-syndrome, MERRF-syndrome, Leigh-syndrome, NARP-syndrome are given.

Keywords: epilepsy, seizure, mitochondria, MELAS, MERRF, Leigh, NARP

For citation: Kotov A.S., Firsov K.V. Epilepsy in mitochondrial diseases. Clinical lecture. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-63-70

Основными функциями митохондрий являются термогенез, генерация электрического потенциала, синтез АТФ за счет энергии, образующейся в них при окислении органических соединений. При дисфункции митохондрий преимущественно поражаются органы с высокой метаболической потребностью, в первую очередь – головной мозг. Одним из неврологических проявлений митохондриальных заболеваний могут быть эпилептические приступы. Впрочем, чаще всего они оказываются только одним из симптомов в развернутой клинической картине с поражением различных органов

и систем. Как правило, эпилепсия при митохондриальных заболеваниях плохо поддается лечению и часто является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с митохондриальной эпилепсией назначают различные антиэпилептические препараты (АЭП). Однако некоторые АЭП подавляют функцию митохондрий. Роль витаминов, пищевых добавок и различных диет остается недоказанной.

MELAS-синдром (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсульто-

подобные эпизоды) — редкое системное митохондриальное заболевание, начинающееся в детстве после нормального периода раннего развития и обусловленное точечными мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) в генах *MTTL1*, *MTTQ*, *MTTH*, *MTTK*, *MTTS1*, *MTND1*, *MTND5*, *MTND6*, *MTTS2*, вызывающими нарушение энергопродукции в митохондриальной дыхательной цепи. Мутации могут возникать *de novo* или наследоваться по материнской линии. Мутации не всегда приводят к болезни, поскольку из-за гетероплазмии большинство митохондрий остаются интактными.

В патогенезе этого синдрома участвуют несколько взаимодействующих механизмов: нарушение митохондриального производства энергии, ангиопатия, лактацидоз, дефицит окиси азота [9, 18, 23, 31]. Неспособность поврежденных митохондрий продуцировать достаточное количество энергии приводит к полиорганной патологии. Дефицит энергии также стимулирует митохондриальную пролиферацию в гладкомышечных и эндотелиальных клетках мелких кровеносных сосудов, что приводит к нарушениям микроциркуляции и появлению инсультоподобных эпизодов [8].

При MELAS-синдроме прежде всего страдают ткани с высоким энергопотреблением: мышечная и нервная. Также поражаются поджелудочная железа, сердце, глаза, печень и почки. Патологические изменения головного мозга включают гибель нейронов, демиелинизацию, пролиферацию астроцитов. Нередко встречаются кальцификаты в области базальных ганглиев. Болезнь носит прогрессирующий характер.

Для пациентов характерны низкий рост, мышечная слабость, гипотрофия, гипотония, миоклонии, нарушения сердечной проводимости, непереносимость физических нагрузок, отставание в нервно-психическом развитии, острая или хроническая почечная недостаточность, гипопаратиреоз, нейросенсорная тугоухость, нейропатии, поражение печени и желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет [2, 5, 22, 36].

Наряду с неврологическими проявлениями (эпилепсией, головными болями, мозжечковыми нарушениями, гиперкинезами, мышечной дистонией, инсультоподобными эпизодами) возможны психические нарушения [14].

Инсультоподобные эпизоды являются визитной карточкой MELAS-синдрома и встречаются у 84–99 % пациентов [21]. Данные состояния часто сопровождаются высокой температурой, сильной головной болью, судорогами. Причиной является не острая ишемия, а метаболическая дисфункция, при которой имеют место снижение синтеза АТФ, редукция окислительного фосфорилирования, повышение уровня лактата. Возможно появление таких симптомов, как гемианопсия, гемипарез, атаксия, интенционный тремор, корковая слепота, мигренеподобные головные боли,

зрительная агнозия, прозопагнозия, корковая глухота, слуховая агнозия, топографическая дезориентация, различные типы афазии, полушарный неглект, нарушения высших корковых функций.

Когнитивные нарушения связаны с диффузным поражением мозга (митохондриальное слабоумие) и усугубляются лактат-ацидозом [20]. Характерны быстрый регресс симптоматики и склонность к рецидивированию.

При этом синдроме необязательно наличие всех вышеперечисленных симптомов: даже при выявлении 1–2 симптомов следует заподозрить данную патологию.

При MELAS-синдроме часто встречаются судороги (как во время инсультоподобных эпизодов, так и независимо от них) [12]. Приступы гетерогенны и не имеют патогномоничных признаков, могут быть фокальными и генерализованными, часто резистентными к терапии. Пациенты с тяжелыми эпилептическими приступами, как правило, имеют более тяжелую клиническую дисфункцию и более тяжелое поражение органов [13, 28].

Эпилептические приступы обычно возникают в острой фазе инсультоподобного эпизода [15]. На электроэнцефалограмме могут регистрироваться периодические латерализованные эпилептические разряды. Некоторые пациенты с точечной мутацией мтДНК *A3243G* полностью бессимптомны или имеют легкие симптомы, характерные для митохондриальных заболеваний [7].

Диагностика MELAS-синдрома затруднена из-за большого количества различных симптомов, на первый взгляд не связанных между собой, каждый из которых может дебютировать в разное время. Клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики выявляют сочетанное поражение различных органов и систем организма. Диагностическими критериями являются энцефалопатия, инсультоподобные эпизоды, лабораторные и гистологические признаки митохондриальной дисфункции, наличие мутаций в мтДНК. Необходим сбор семейного анамнеза и проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [35]. Признаком митохондриальной дисфункции является повышение уровня лактата в сыворотке и ликворе >0,45 %о [23, 30].

В биоптатах скелетных мышц выявляются «рваные красные волокна», указывающие на аномальное скопление митохондрий, и сосуды с сильной реакцией на сукцинатдегидрогеназу.

По данным нейровизуализации поражаются преимущественно височная, теменная и затылочная доли. Выявляются очаги, не соответствующие системе кровоснабжения определенной артерии, флуктуирующие, мигрирующие или исчезающие. Нередко выявляется кальцификация базальных ганглиев.

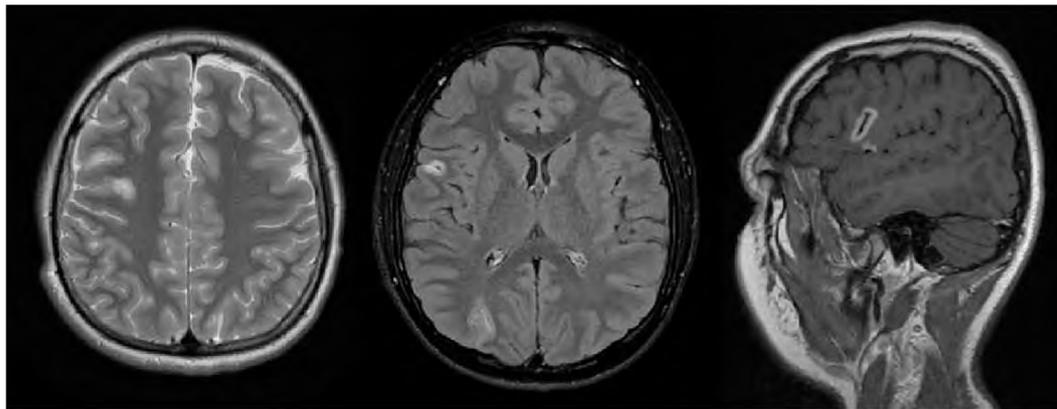


Рис. 1. Магнитно-резонансная картина поражения преимущественно кортикального вещества правого полушария с признаками геморрагического пропитывания при синдроме MELAS (DWI, FLAIR, T1)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the lesion of the predominantly cortical substance of the right hemisphere with signs of hemorrhagic impregnation in MELAS syndrome (DWI, FLAIR, T1)

На рис. 1 представлена магнитно-резонансная (МР) картина поражения кортико-субкортикального вещества правого полушария большого мозга с признаками геморрагического пропитывания коры у 15-летнего пациента с MELAS. В кортикальной пластинке прецентральной борозды и теменно-затылочной области визуализируются участки патологически повышенного МР-сигнала, повторяющие форму извилин. На сериях постконтрастных изображений отмечается более выраженное повышение МР-сигнала.

На рис. 2 представлена МР-картина постинфарктных изменений в полушариях большого мозга и мозжечке, а также фокуса глиоза в левом таламусе у пациента с генетически подтвержденным синдромом MELAS.

Точный диагноз устанавливается на основании результатов молекулярно-генетического исследования мтДНК с выявлением конкретных мутаций [11, 39].

В настоящее время не существует эффективной терапии митохондриальных болезней. К сожалению, для этого синдрома нет единых рекомендаций, описывающих стандартные схемы приема лекарств. Многие из общепринятых методов лечения были предложены на основании небольшого числа клинических испытаний или описаний отдельных случаев [33].

Следует избегать длительных перерывов между приемами пищи, ограничить потребление жиров, увеличить потребление углеводов и жидкости.

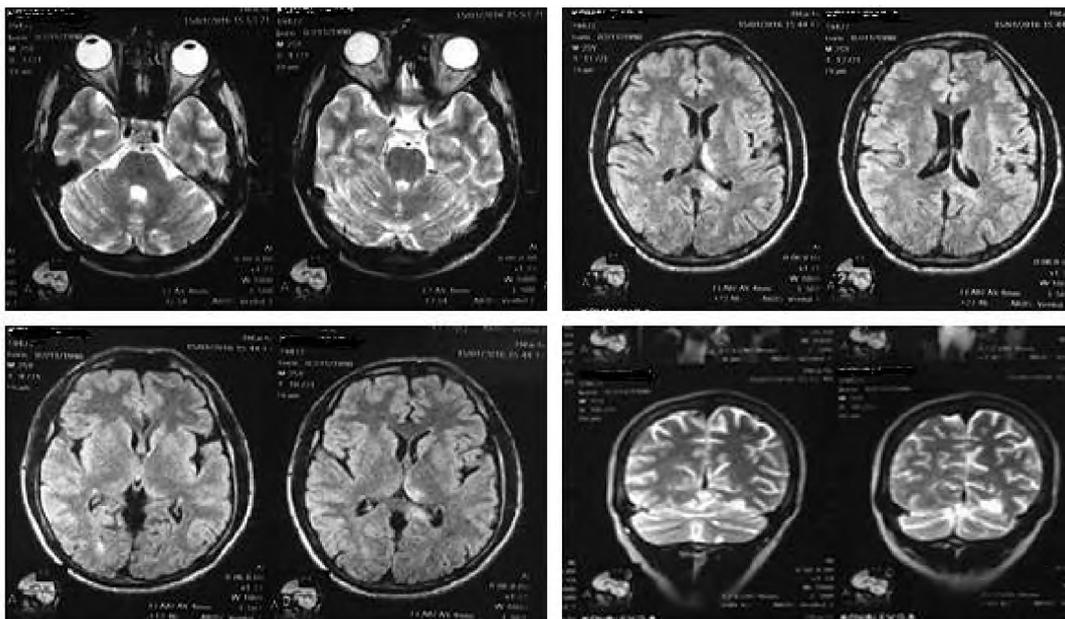


Рис. 2. Магнитно-резонансная картина постинфарктных изменений в полушариях большого мозга и мозжечке, а также глиоза левого таламуса у пациента с подтвержденным синдромом MELAS

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of post-ischemic changes in the cerebral hemispheres and cerebellum, gliosis of the left thalamus in a patient with confirmed MELAS syndrome

В остром периоде метаболического инсульта используют различные классы препаратов: глюкокортикоиды, препараты для коррекции кислотно-щелочного баланса, антиагреганты, антиферменты и др. Однако четкого алгоритма назначения препаратов в данной ситуации не существует. Инсультоподобные эпизоды — как с судорогами, так и без них — могут отвечать на терапию прекурсорами оксида азота (L-аргинином, цитруллином), которые уменьшают их частоту и тяжесть [9, 25]. Однако следует учитывать, что L-аргинин способствует выделению NO — газа, способствующего расширению сосудов (что оказывает благоприятный эффект), но в избыточном количестве обладающего токсическим действием. При инфаркте прием L-аргинина в ряде случаев может вызвать повышенную смертность [34].

Карнитин и коэнзим Q10, широко применяемые в терапии MELAS-синдрома, не обладают доказанной эффективностью [8]. При лечении осложнений MELAS-синдрома следует избегать препаратов, угнетающих функцию митохондрий, например солей вальпроевой кислоты или фенобарбитала. Назначение вальпроата может вызывать аггравацию эпилептических приступов [19, 27, 29]. Приступы до начала или в ходе инсультоподобных эпизодов следует купировать с помощью АЭП с низкой митохондриальной токсичностью.

MERRF-синдром (myoclonic epilepsy with ragged red fibers — миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами) — системное митохондриальное заболевание, обусловленное точечными мутациями в генах мтДНК *MTTK*, *MTTL1*, *MTTH*, *MTTS1*, *MTTS2*, *MTTF*, *MTND5*. Поражаются структурные гены белковых субъединиц дыхательной цепи и гены транспортных РНК. Результатом точечных мутаций мтДНК при MERRF-синдроме является нарушение энергопродукции в митохондриальной дыхательной цепи [10, 38]. Чем больше мутантной мтДНК, тем сильнее выражены дефекты окислительного фосфорилирования и тяжелее проявления болезни. При дефекте энергетического метаболизма поражаются энергозависимые ткани и органы. Митохондриальное наследование происходит по материнской линии, заболевают все дети больной матери; больные мужского и женского пола поражаются в равной степени.

Выделяются следующие основные группы клинических проявлений: невысокий рост; патология мышечной системы (повышенная мышечная утомляемость, слабость, ухудшение переносимости физических нагрузок, ноющие боли в икроножных мышцах); эпилептические приступы. Могут наблюдаться произвольные подергивания мышц лица или рук без потери сознания, пароксизмы по типу кивков головой, генерализованные тонико-клонические приступы с потерей сознания. Миоклонии часто провоцируются

резкими звуками или вспышкой света. Встречается атаксия — нарушается координация движений, возникает неустойчивость при ходьбе и стоянии. Возможны нарушения чувствительности (ухудшаются зрение и слух (нейросенсорная тугоухость)) и когнитивных функций (снижаются память, концентрация внимания), кожные патологии (иногда выявляются липомы, гемангиомы), периферические невропатии, которые проявляются онемением, ощущением жжения, покалыванием в конечностях.

Для практического врача подозрение на MERRF-синдром должны вызвать следующие клинические признаки: мультисистемность и полиорганность поражения, материнский тип наследования, быстрая утомляемость пациента при физической нагрузке, боли в икроножных мышцах, миопатия, когнитивные нарушения, миоклонус-эпилепсия, атаксия, атрофия зрительных нервов, нейросенсорная тугоухость, нарушение глубокой чувствительности.

Редкими проявлениями являются кардиомиопатия, пигментная ретинопатия, пирамидные нарушения, офтальмопарез и липоматоз.

В лабораторных анализах при MERRF-синдроме может встречаться повышение уровней лактата и пировата в крови (лактат-ацидоз), высокое содержание белка в ликворе; на электроэнцефалограмме может обнаруживаться эпилептиформная активность или диффузные медленные волны; по данным МРТ — атрофия коркового и белого вещества больших полушарий, мозжечка, кальцификация базальных ганглиев; по данным электронейромиографии — снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц, свидетельствующее о поражении мышечной ткани.

При микроскопическом исследовании мышечных биоптатов выявляются признаки атрофии: уменьшение размеров мышечных волокон, их бледное окрашивание, склероз эндомизия и перимизия. При окраске гистологических срезов трихромом по Гомори более чем в 5 % мышечных волокон обнаруживается наличие «рваных красных волокон». Изменяются края миофибрилл из-за пролиферации митохондрий и формирования митохондриальных агломератов по их периферии.

Лечебные мероприятия аналогичны описанному при MELAS-синдроме. Лечение носит симптоматический и паллиативный характер, направлено на улучшение состояния пациента. Для замедления атрофических процессов в мышечной ткани необходима физическая активность.

В качестве АЭП применяются клоназепам, ламотриджин, леветирацетам, топирамат. Следует избегать препаратов, угнетающих функцию митохондрий, например солей вальпроевой кислоты или фенобарбитала.

Течение заболевания прямо пропорционально количественной выраженности поражения ДНК и варьирует в широких пределах — от стертых клинических

форм до тяжелых, фатальных. Начало в детском возрасте ассоциировано с менее благоприятным прогнозом. При неотягощенном течении болезни и систематическом лечении продолжительность жизни пациентов может не отличаться от таковой в общей популяции. При развернутом течении прогноз неблагоприятный; летальный исход наступает в течение 10–15 лет от начала заболевания.

Leigh-синдром (синдром Лея, болезнь Лея, болезнь Ли, подострая некротизирующая энцефаломиопатия, подострая некротизирующая энцефалопатия) – системное митохондриальное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий, а также белков, принимающих участие в их сборке на внутренней поверхности митохондриальной мембраны (*BCS1L*: с.-53G>T; *BCS1L*: с.-50+425T>C; *BCS1L*: с.-40-307C>G; *PDHA1*: 13-BP INS, EX10; *PDHA1*: с.29G>C (p.Arg10Pro); *PDHA1*: с.58-1G>0A). Согласно данным П.Г. Цыганковой и соавт. (2010), мутации в гене *SURF1* относятся к числу наиболее распространенных в российской популяции [3].

Для данного синдрома характерна генетическая гетерогенность. В настоящее время идентифицированы патогенные мутации более чем в 75 генах, кодируемых 2 геномами (митохондриальным и ядерным) [26].

Наиболее распространенные формы заболевания – синдром Лея, связанный с недостаточностью комплекса III дыхательной цепи митохондрий, ассоциированный с мутациями гена *BCS1L*, и X-сцепленная форма синдрома Лея, ассоциированная с мутациями гена *PDHA1*.

При Leigh-синдроме отмечаются двусторонние поражения (очаги некроза, глиоза, прорастания сосудов) ствола мозга, зрительного бугра, базальных ганглиев, мозжечка, спинного мозга. Считается, что причинами поражения являются недостаток АТФ, свободные радикалы и накопление лактата. Однако в настоящее время энергетическая депривация как механизм патологического процесса при Leigh-синдроме ставится под сомнение. Предполагается, что основными вредными факторами служат гипокапния (снижение pCO_2) и респираторный алкалоз (повышение pH). Причиной болезни является не истощение АТФ, а внутриклеточное подщелачивание (и/или гипероксия) [32].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному, митохондриальному, X-сцепленному рецессивному механизмам. При аутосомно-рецессивном наследовании ребенок заболевает при получении от обоих родителей по 1 копии гена с мутацией, сами родители являются бессимптомными носителями. При митохондриальном типе наследования заболевают все дети больной матери. У больного отца и здоровой матери дети будут здоровы. При X-сцепленной рецессивной форме заболевания имеется дефект какого-либо

из генов, расположенных на половой X-хромосоме. Болезнь проявляется при отсутствии у человека другой X-хромосомы с нормальной копией того же гена. У женщины носительницы мутантного гена сыновья заболевают в 50 % случаев, а дочери болеют, если отец также болен.

Отличительными признаками заболевания являются симметричные поражения в базальных ганглиях или стволе головного мозга по данным МРТ, а также клиническое течение с быстрым ухудшением когнитивных и двигательных функций [4]. Отмечается значительная клиническая и генетическая гетерогенность [16].

Заболевание имеет раннее начало – от 2 мес до 1-го года жизни. Однако встречаются и более поздние случаи [40].

По данным метаанализа и систематического обзора 2020 г., наиболее распространенными клиническими признаками синдрома являются повышенный уровень лактата в крови и/или спинномозговой жидкости (72 %), задержка развития (57 %), гипотония (42 %) с последующей дыхательной дисфункцией (34 %), эпилептические приступы (33 %), плохой аппетит (29 %) и слабость (27 %). Около 80 % пациентов имеют дефицит ферментного комплекса дыхательной цепи или изолированный дефицит комплекса I (35 %), 32 % – мутации мтДНК и 38 % – мутации ядерной ДНК. Пациенты с мутациями ядерной ДНК моложе пациентов с мутациями мтДНК ($8,82 \pm 13,88$ года против $26,20 \pm 41,11$ года, $p = 0,007$). Наиболее распространенным признаком является повышенный уровень лактата в крови или ликворе [6].

Диагноз подтверждается анализом генов, кодирующих белки энергетического обмена, ассоциированных с заболеванием.

В настоящее время не существует эффективной терапии Leigh-синдрома. Лечебные мероприятия аналогичны описанным при синдромах MELAS, MERRF. Лечение носит симптоматический, метаболический и паллиативный характер, направлено на улучшение состояния пациента. Для замедления атрофических процессов в мышечной ткани необходима физическая активность.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный. Пациенты с синдромом Лея, связанным с недостаточностью комплекса III дыхательной цепи митохондрий, живут в среднем не более 2 лет. Мальчики с X-сцепленной формой синдрома Лея проживают от 1 до 5 лет [1]. К летальному исходу приводят паралич дыхательного центра, прогрессирующая энцефалопатия, сопутствующие инфекции.

NARP-синдром (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP-syndrome) – невропатия, атаксия и пигментная дегенерация сетчатки) – системное митохондриальное заболевание, обусловленное точечными мутациями мтДНК, характеризующееся сочетанием

проксимальной нейрогенной мышечной слабости, сенсомоторной нейропатии, атаксии и пигментной ретинопатии.

NARP-синдром вызывается точечными мутациями m.8993T>C и m.8993T>G гена *MT-ATP6* [17]. Мутации в гене *MT-ATP6* изменяют структуру или функцию АТФ-синтазы, снижая способность митохондрий производить АТФ. Мутация T8993C считается клинически более мягкой, чем мутация T8993G. При уровне гетероплазмии >90 % у пациентов имеется прогрессирующая нейродегенерация. Тяжесть заболевания связана с процентным содержанием митохондрий, имеющих генетические изменения. Пациенты с NARP-синдромом имеют мутацию *MT-ATP6* в 70–90 % митохондрий. При доле аномальной мтДНК <60 % заболевание протекает бессимптомно или проявляется только мягкой пигментной абiotрофией сетчатки и мигренеподобными головными болями. При 90–95 % мутаций имеет место более тяжелое заболевание – Leigh-синдром.

По всей видимости, эти 2 заболевания можно представить как один развернутый континуум. В связи с этим выделяется «Leя-подобный синдром» – данный термин применяют в случаях с клиническими и другими признаками, позволяющими предположить синдром Leя, которые, однако, не соответствуют строгим диагностическим критериям.

Мутации наследуются по материнской линии. Мать пробанда, имеющая патогенный вариант мтДНК, может иметь или не иметь симптомы заболевания. В большинстве случаев мать имеет гораздо меньшую долю аномальной мтДНК, чем пробанд, и обычно остается бессимптомной или имеет только легкие симптомы. Иногда у матери, имеющей значительную долю аномальной мтДНК, в зрелом возрасте развиваются тяжелые симптомы [37].

При визуализации высокого разрешения в структурах головного мозга и сетчатки при данном синдроме выявляются паттерны повреждения тканей, характеризующиеся гетерогенными участками потери нейронов [17].

Симптомы могут проявляться в период от новорожденности до зрелого возраста, но обычно в возрасте от 3 до 12 мес, часто после вирусной инфекции. Более позднее начало заболевания (в возрасте после 1 года, включая дебют во взрослом возрасте) и более медленное прогрессирование наблюдаются у 25 % пациентов.

Проявления заболевания включают мышечную слабость, сенсорную нейропатию (онемение, покалывание или боль в руках и ногах), атаксию, атрофию зрительного нерва, пигментный ретинит, нарушения движения глаз, эпилептические приступы. Также

возможны нейросенсорная тугоухость, низкий рост, дефекты сердечной проводимости. Неспособность к обучению, задержка в развитии, деменция являются распространенным явлением.

Эпилепсия с крайне тяжелым (катастрофическим) течением может сопровождать тяжелые формы NARP-синдрома с ранним дебютом, однако в случаях с подростковым и взрослым началом более характерны редкие приступы. У взрослых при данном синдроме выявление нарушений на электроэнцефалограмме может предшествовать возникновению приступов [24].

Лактат-ацидоз, миофибриллы с рваными краями не являются обязательными симптомами NARP-синдрома. Отмечаются признаки периферической сенсорной и сенсомоторной полиневропатии, дисфункция палочек сетчатки. При МРТ головного мозга выявляются атрофия мозжечка и коры головного мозга, очаги некроза в области базальных ганглиев; при МР-спектроскопии – повышение уровня лактата.

Диагноз подтверждается выявлением мутаций мтДНК, характерных для данного синдрома. Молекулярно-генетическое тестирование включает целенаправленное тестирование одного гена, секвенирование митохондриального генома и более полное геномное тестирование.

Дифференциальная диагностика проводится с болезнями, сопровождающимися атаксией и пигментным ретинитом.

В настоящее время не существует эффективного лечения NARP-синдром. Лечебные мероприятия аналогичны описанным при синдромах MELAS, MERRF, Leigh. При обострении ацидоза применяются бикарбонат натрия или цитрат, при дистонии – бензгексол, баклофен, тетрабеназин, габапентин, инъекции ботулотоксина по отдельности или в комбинации. При кардиомиопатии может потребоваться антиконгестивная терапия [37].

Прогноз при данном заболевании зависит от процентного содержания митохондрий, имеющих генетические изменения. Однако долгосрочный исход не может быть надежно предсказан на основе результатов молекулярно-генетических тестов. Для наблюдения за прогрессированием и появлением новых симптомов необходимо периодически проводить неврологические, офтальмологические и кардиологические обследования.

Эпилепсия является распространенным фенотипическим признаком как синдромных, так и несиндромных митохондриальных заболеваний. В лечении эпилептических приступов при митохондриальных заболеваниях следует избегать митохондриотоксичных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева Т.Т., Кондакова О.Б., Квасова О.В. Наследственные заболевания в практике детского невролога. Методические рекомендации № 24. М., 2015.
Batyshcheva T.T., Kondakova O.B., Kvasova O.V. Hereditary diseases in the practice of a pediatric neurologist. Methodological recommendations No. 24. Moscow, 2015. (In Russ.)
2. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Е.Ю. Вельтищева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998. 496 с.
Hereditary diseases of the nervous system. Guidelines for doctors. Ed. by E.Yu. Veltishev, P.A. Temin. Moscow: Medicine, 1998. 496 p. (In Russ.)
3. Цыганкова П.Г., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене *SURF1*: клинические и молекулярно-генетические особенности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(1):25–32.
Tsygankova P.G., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. et al. Syndrome Leigh caused by mutations in the *SURF1* gene: clinical and molecular-genetic characteristics. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(1):25–32. (In Russ.)
4. Baertling F., Rodenburg R.J., Schaper J. et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(3):257–65. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304426
5. Ban S., Mori N., Saito K. et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with special reference to extra-neuromuscular abnormalities. Acta Pathol Jpn 1992;42:818–25. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1992.tb01883.x
6. Chang X., Wu Y., Zhou J. et al. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. Medicine (Baltimore) 2020;99(5):e18634. DOI: 10.1097/MD.00000000000018634
7. Demarest S.T., Whitehead M.T., Turnacioglu S. et al. Phenotypic analysis of epilepsy in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes-associated mitochondrial DNA A3243G mutation. J Child Neurol 2014;29(9):1249–56. DOI: 10.1177/0883073814538511
8. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol Genet Metab 2015;116(1–2):4–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004
9. El-Hattab A.W., Emrick L.T., Hsu J.W. et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. Mol Genet Metab 2016;117(4):407–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.01.010
10. Enriquez J.A., Chomyn A., Attardi G. MtDNA mutation in MERRF syndrome causes defective aminoacylation of tRNA(Lys) and premature translation termination. Nat Genet 1995;10(1):47–55. DOI: 10.1038/ng0595-47
11. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. Diagnosing MELAS requires clinical and genetic information. J Clin Neurosci 2019;61:325, 326. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.127
12. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. Epilepsy in MELAS. Pediatr Neurol 2017;67:e7–e8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.015
13. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. Focal and generalized seizures may occur in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) patients. J Child Neurol 2015;30(11):1553–4. DOI: 10.1177/0883073814567539
14. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. MELAS can be psychiatric and neurological. eNeurological Sci 2018;11:3–4. DOI: 10.1016/j.ensci.2018.04.002
15. Finsterer J. Aphatic epileptic state as a manifestation of a stroke-like episode in MELAS. Epilepsy Res 2020:106531. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106531
16. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. Pediatr Neurol 2008;39(4):223–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013
17. Gelfand J.M., Duncan J.L., Racine C.A. et al. Heterogeneous patterns of tissue injury in NARP syndrome. J Neurol 2011;258(3):440–8. DOI: 10.1007/s00415-010-5775-1
18. 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;42:545–50. DOI: 10.1212/wnl.42.3.545
19. Hsu Y.C., Yang F.C., Perng C.L. et al. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome presenting as acute meningoencephalitis: a case report. J Emerg Med 2012;43(3):e163–6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2009.10.021
20. Ichikawa H. Higher brain dysfunction in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Brain Nerve 2016;68(2):151–7. DOI: 10.11477/mf.1416200366
21. Iizuka T., Sakai F., Kan S., Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. Neurology 2003;61(9):1238–44. DOI: 10.1212/01.wnl.0000091888.26232.fe
22. Kärppä M., Syrjäälä P., Tolonen U., Majamaa K. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. J Neurol 2003;250(2):216–21. DOI: 10.1007/s00415-003-0981-8
23. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. Neurology 2004;62:1297–302. DOI: 10.1212/01.wnl.0000120557.83907.a8
24. Keränen T., Kuusisto H. NARP syndrome and adult-onset generalised seizures. Epileptic Disord 2006;8(3):200–3.
25. Koenig M.K., Emrick L., Karaa A. et al. Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. JAMA Neurol 2016;73(5):591–4. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.5072
26. Lake N.J., Compton A.G., Rahman S., Thorburn D.R. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. Ann Neurol 2016;79(2):190–203. DOI: 10.1002/ana.24551
27. Lam C.W., Lau C.H., Williams J.C. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. Eur J Pediatr 1997;156(7):562–4. DOI: 10.1007/s004310050663
28. Lee H.N., Eom S., Kim S.H. et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). Pediatr Neurol 2016;64:59–65. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.016
29. Lin C.M., Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. Metab Brain Dis 2007;22(1):105–9. DOI: 10.1007/s11011-006-9039-9
30. Marie S.K.N., Goto Y., Passos-Bueno M.R. et al. Caucasian family with the 3271 mutation in mitochondrial DNA. Biochem Med Metab Biol 1994;52:136–9. DOI: 10.1006/bmmb.1994.1045
31. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. Acta Neuropathol 1987;74:226–33. DOI: 10.1007/BF00688185
32. Pronicka E. Hypocapnic hypothesis of Leigh disease. Med Hypotheses 2017;101:23–7. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.01.016
33. Santa K.M. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)

- syndrome. *Pharmacotherapy* 2010;30(11):1179–96.
DOI: 10.1592/phco.30.11.1179
34. Schulman S.P., Becker L.C., Kass D.A. et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295(1):58–64. DOI: 10.1001/jama.295.1.58
35. Shi Y.H., Zhao J.H., Song J.L. et al. Analysis on clinical features and functional MRI of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96(37):2969–72.
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.37.004
36. Suzuki T., Fujino T., Sugiyama M., Ishida M. A case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38(2):109–14.
37. Thorburn D.R., Rahman J., Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2021.
38. Wallace D.C., Zheng X.X., Lott M.T. et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988;55(4):601–10. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90218-8
39. Wang Y.X., Le W.D. Progress in diagnosing mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(13):1820–5.
DOI: 10.4103/0366-6999.159360
40. Wei Y., Cui L., Peng B. Mitochondrial DNA mutations in late-onset Leigh syndrome. *J Neurol* 2018;265(10):2388–95.
DOI: 10.1007/s00415-018-9014-5

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0001-6260-6989>
К.В. Фирсов / K.V. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.