

УДК 616.74–0.18

**РЕЗУЛЬТАТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ
КАК ОСНОВАНИЕ ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ
В ПЕРВИЧНЫЙ КРУГ ДИАГНОСТИКИ
МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЦИТОПАТИИ**

Ковалева Яна Борисовна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Антипова Людмила Николаевна – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Каранадзе Елена Николаевна – к.м.н.
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Цветенко Светлана Анатольевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Костомарова Галина Анатольевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

В статье представлены два клинических случая заболевания, один из которых верифицирован как вариант митохондриальной цитопатии. Вторым пациентом был направлен для амбулаторной нейровизуализации с целью уточнения патологии головного мозга ввиду появления птоза и снижения остроты зрения. Предварительный осмотр невролога, помимо вышеописанной симптоматики, позволил выявить миопатический синдром, задержку в психофизическом развитии. В результате проведенных клинических и нейровизуализационных параллелей рекомендовано включение в круг дифференциальной диагностики и митохондриальной цитопатии. Приведен литературный обзор с акцентом на нейровизуализационное сопровождение клинически редкой группы заболеваний.

Ключевые слова: МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЦИТОПАТИЯ, НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ, МУТАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК

UDC 616.74–0.18

**NEUROVISUALIZATION RESULTS AS
REASON FOR INCLUDING IN PRIMARY
DIAGNOSTICS OF MITOCHONDRIAL
CYTOPATHY**

Kovaleva Yana Borisovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia

Antipova Ludmila Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia

Karanadze Elena Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia

Tsvetenko Svetlana Anatol'evna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia

Kostomarova Galina Anatol'evna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar,
Russia

The article presented two clinic cases of the disease. One of them was assessed as variant of mitochondrial cytopathy. The second patient underwent out-patient neuro-visualization for revealing of brain pathology because of the ptosis and visual acuity reducing. The neurologist' examination revealed myopathy syndrome and psycho-physical development delay. As a result of clinical and neurovizualisation examinations the differential diagnostics of mitochondrial cytopathy was recommended. The literature review of neurovizualisation examinations of rare clinical diseases was performed.

Key words: MITOCHONDRIAL CYTOPATHY, NEUROVISUALIZATION, MUTATION OF MITOCHONDRIAL DNA

Доступность нейровизуализационных технологий в настоящее время позволяет оказать существенную помощь в решении вопроса диагностики в кругу нозологий, заданном клиницистом. Вызывают особый интерес случаи редких заболеваний, когда параклинические методы диагностики изменяют направление диагностического поиска.

Одной из редких патологий являются митохондриальные цитопатии (МЦ) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими, структурно-биохимическими дефектами митохондриальной ДНК и нарушением тканевого дыхания. Фенотипический полиморфизм данной патологии определяется гетероплазмией: одновременным существованием в одной клетке нормального («дикого» – wildtype) и мутантного (mutanttype – mtДНК) типов ДНК [9]. Кроме этого, ДНК передается исключительно с цитоплазмой яйцеклеток, так как сперматозоиды практически не содержат митохондрий. Потому митохондриальные гены и митохондриальные болезни наследуются только по материнской линии.

В формировании клинической картины МЦ имеют место мозаичное и достаточно случайное распределение измененных митохондрий в тканях, различная зависимость органов от митохондриальной активности и уровня потребления АТФ [10, 11]. Поскольку наиболее энергозависимыми являются центральная нервная система и мышечная система, то клинически такие мутации проявляются чаще всего в форме различных энцефалопатий, нейропатий, миопатий. Другими органами-мишенями становятся сердце, почки, глаза, эндокринные органы. Возраст манифестации заболевания варьирует в пределах детства и раннего юношества, поэтому митохондриальные заболевания, как и другие наследственные патологии, наиболее часто наблюдаются в практике врачей-педиатров.

Установление диагноза одного из вариантов МЦ основано на соответствии диагностическим критериям Thor-Byrneier criteria for

diagnosis of mitochondrial cytopathy, комплекс которых содержит большие и малые признаки. Основными диагностическими критериями МЦ являются изменение биохимических показателей, морфологические изменения мышечной ткани с появлением «красных рваных волокон», фенотип, соответствующий митохондриальному.

Диагностически значимой в разделе малые диагностические критерии указана ^{31}P -МР-спектроскопия (МРС) для выявления метаболических расстройств, характерных для данной группы заболеваний [7]. Несмотря на клиническую вовлеченность при МЦ центральной нервной системы нейровизуализационные признаки неспецифичны и проявляются диффузными зонами лейкопатии в корковых отделах большого мозга при сочетании с атрофическими изменениями подкорковых и инфратенториальных структур. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) можно выявить очаги демиелинизации как результат обменных нарушений [7, 8]. Наиболее распространенными МР-изменениями от глубокого серого вещества описываются сигналы гиперинтенсивный по T2 и FLAIR, гипоинтенсивный по T1 ВИ [7]. Следует отметить, что в патологический процесс могут быть вовлечены любые структуры мозга. Имеется некоторая типовая специфичность нейровизуализационных изменений при определенных видах МЦ.

Описаны наиболее типичные поражения при определенных видах МЦ: дегенерация подкорковых ядер и лейкоареоз при болезни Лея (подострая некротизирующая лейкоэнцефалопатия), очаги ишемии при синдроме MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды), мозжечковая атрофия в сочетании с атрофией подкорковых ганглиев при синдроме Кирнса – Сейра, очаги некроза в затылочных долях, гиппокампе, таламусе при синдроме Алперса. Иногда выявляются аномалии строения сосудистой

системы головного мозга в виде гипоплазии одной из позвоночных артерий либо соединительных артерий [1, 4, 7].

Нейровизуализационные симптомы не являются значимыми при формировании диагноза МЦ. Однако знание некоторых особенностей нейровизуализационной картины при МЦ может изменить направление диагностического поиска в сторону объединения выявленного симптомокомплекса полиорганного поражения в один из вариантов МЦ.

Цель исследования: провести клинико-нейровизуализационное сопоставление двух случаев мультисистемных заболеваний подросткового возраста, один из которых уже был диагностирован как митохондриальная цитопатия.

Материал и методы. Пациент К., 21 год, с установленным диагнозом митохондриальной цитопатии проходил курс амбулаторного лечения и обследования в неврологическом центре поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения (СКАЛ) ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2). С 11-летнего возраста отмечались приступы головной боли, головокружения, рвоты с последующей кратковременной потерей ориентации в пространстве. Установлен диагноз идиопатической эпилепсии, назначена противосудорожная терапия. Через один год при нарушении режима приема антиконвульсантов отмечено возникновение тонико-клонических приступов. В 16 лет обследован в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) РАМН, проведена коррекция противосудорожной терапии. В возрасте 17 лет присоединились снижение зрения на левый глаз, опущение верхних век до полуптоза, слабость конвергенции слева, сглаженность правой носогубной складки. При офтальмоскопии выявлена частичная атрофия дисков обоих зрительных нервов (DZNOU). По результатам выполненной МРТ головного мозга выявлены очаги лейкопатии в затылочных долях. По

данным МР-ангиографии (МРА) определены признаки гипоплазии правой позвоночной артерии, задних соединительных артерий.

В 2011 г. получен результат цитоморфоденситометрии – отмечено снижение числа и оптической плотности отдельных митохондрий, числа кластеров, оптической плотности митохондрий в кластерах, активности отдельных митохондрий, митохондрий в кластерах и общей активности митохондрий в клетках. Лабораторно подтвержден лактат-ацидоз.

Офтальмоскопия: частичная атрофия DZNOU.

По совокупности клинических и параклинических признаков заподозрено заболевание из группы МЦ, в связи с этим проведено медико-генетическое исследование на выявление мутации в митохондриальном геноме MELAS, MERRF, NAR (3243 A/ G; 3271 T/C; 8344 A; 8356TC; 8993 T/C, G). Вышеперечисленные мутации не обнаружены.

Пациент С., 14 лет, житель Республики Дагестан. В диагностический центр офтальмологической клиникой направлен для проведения компьютерной томографии головного мозга в связи с диагностированным правосторонним птозом и двусторонней частичной атрофией DZNOU. В неврологическом статусе – задержка физического и полового развития (рост 130 см, вес 40 кг, оволосение на лице, в подмышечных впадинах, на лобке отсутствует). Сознание ясное, ориентирован полностью, контакт затруднен из-за языкового барьера, правосторонний экзофтальм, частичный птоз справа, тонус мышц конечностей равномерно снижен, глубокие рефлексы торпидны, патологических знаков не выявлено, сенсорных нарушений нет. Координаторные пробы выполнял удовлетворительно.

Исследование головного мозга проводилось на рентгеновском мультиспиральном компьютерном томографе Vitrea Prime (Toshiba) и магнитно-резонансном компьютерном томографе Vantage TITAN (Toshiba)

с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, а скелетных мышц – с помощью игольчатой электромиографии на аппарате Нейро-МВП Нейрософт (2010).

Результаты и обсуждение

Пациент К., 21 год. Неврологический статус на момент обращения для проведения контрольного МРТ исследования: сознание ясное, память снижена на текущие события, внимание рассеянное, эмоционально уплощен, апатичен. Со стороны черепной иннервации выявлены слабость конвергенции, частичный птоз верхнего века слева, сглажена правая носогубная складка. Моторных и сенсорных нарушений со стороны верхних и нижних конечностей, а также координаторных нарушений не выявлено.

Данному пациенту был установлен диагноз МЦ без генетического типирования варианта патологии ввиду ограниченного спектра «заявленных» митохондриальных мутаций. В большинстве своем МЦ не имеют дискретной причины в виде единичной мутации митохондриального генома, а проявляются как результат суммарного мутантного генома [5].

При МРТ исследовании головного мозга выявлены следующие изменения вещества головного мозга: затылочные извилины мелкие, борозды широкие, гипоплазия червя и нижних отделов гемисфер мозжечка, расширение обводной цистерны, умеренное диффузное расширение субарахноидальных пространств в лобновисочно-теменных долях большого мозга. Стабильная картина в сравнении с МР-исследованием от 2013 г. (рисунки 1, 2).

Таким образом, имели место неспецифические изменения головного мозга, без совокупной оценки всего клинического симптомокомплекса, не позволяющие интерпретировать их как проявление определенной нозологической формы.

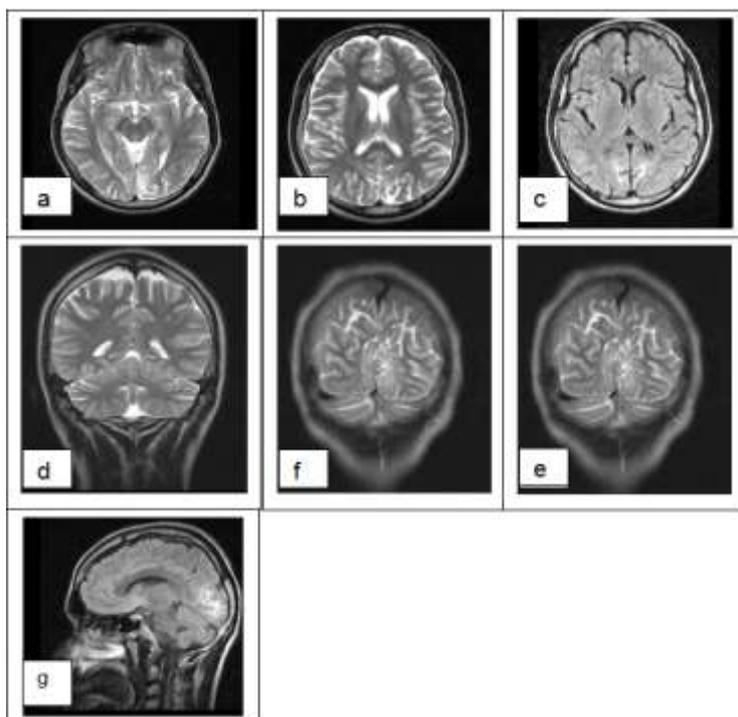


Рисунок 1. Представленные МРТ-сканы от 05.2013 г. Индукция магнитного поля 0,4 Тс.
 a, b, c: режимы T2 ВИ, FLAIR – аксиальные проекции: зоны повышения интенсивности МР-сигнала в затылочных долях; умеренное расширение арахноидальных пространств.
 d, f, e: T2, FLAIR коронарная проекция: умеренная атрофия червя мозжечка,
 g: FLAIR сагиттальная проекция: умеренная атрофия червя мозжечка, зоны повышения интенсивности МР-сигнала в затылочных долях

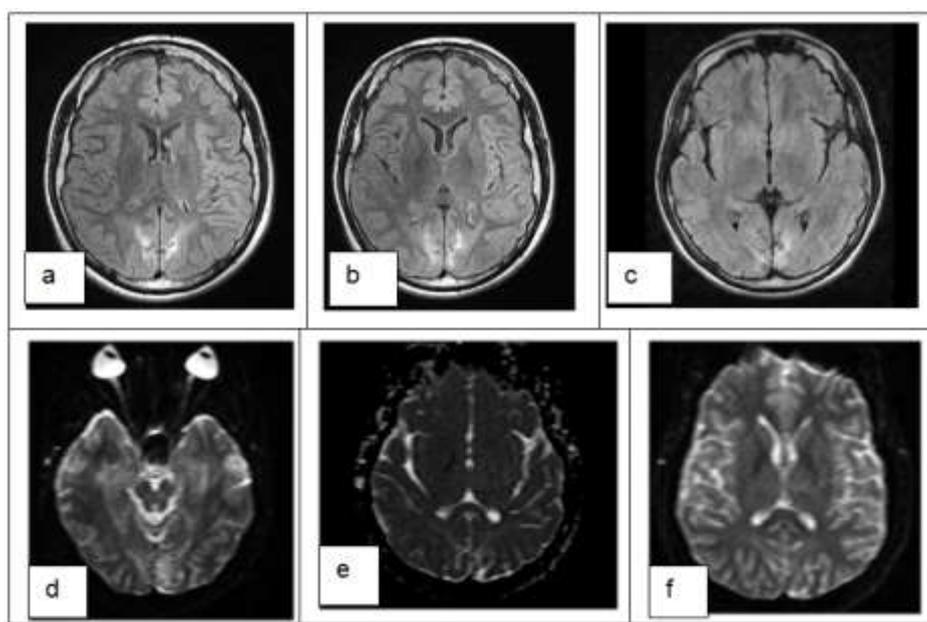


Рисунок 2. a, b, c МРТ-сканы от 05.06.2015 г. Индукция магнитного поля 1,5 Тс.
 Режим FLAIR аксиальная проекция – зоны повышения МРС в левой затылочной доле несколько расширились.
 d, f, e – режим DWI – умеренное повышение сигнала в соответствующей зоне левой затылочной доли со слабо гипоинтенсивным изображением на ИКД

Пациент С., 14 лет. Выполнена мультиспиральная КТ (МСКТ) головного мозга в нативном виде, которая выявила множественные мелкие кальцинаты в задней черепной ямке, в обеих гемисферах мозжечка, диффузное снижение плотности мозговой паренхимы в корковых отделах лобных долей (рисунок 3).



Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга 2015 г.: кальцинаты в правой гемисфере мозжечка; зоны диффузной гиподенсивности в коре лобных долей

Выполненная последующая МРТ головного мозга визуализировала повышение интенсивности сигнала в режимах FLAIR, DWI в описанных ранее зонах большого мозга (рисунок 4).

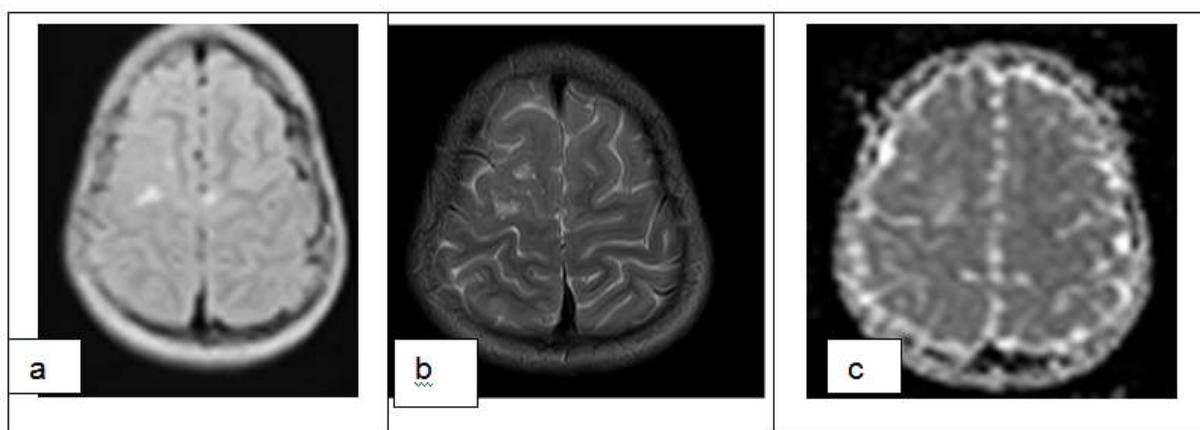
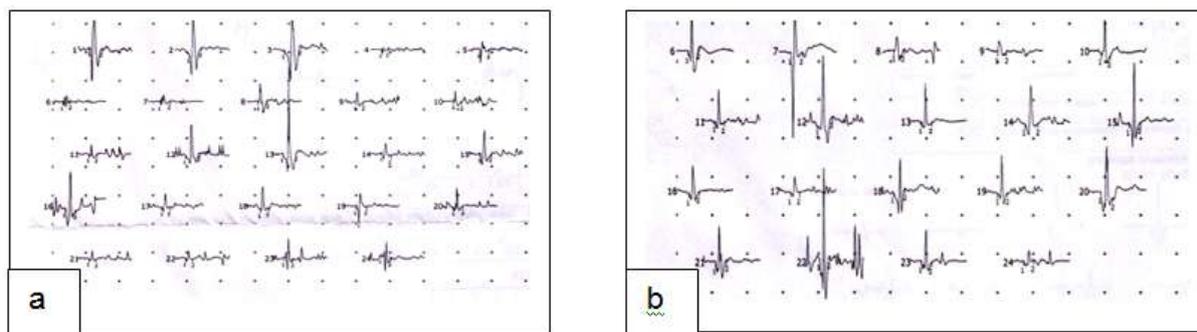


Рисунок 4. МРТ головного мозга. Индукция магнитного поля 1,5 Тл:
a, b – гиперинтенсивный МРС в режимах FLAIR, DWI,
c – изоинтенсивный по ИКД-карте

Для уточнения характера мышечной патологии выполнена игольчатая электромиография: выявлены электромиографические признаки текущего первично-мышечного процесса в левой дельтовидной мышце и правой латеральной широкой мышце бедра с более выраженными явлениями активности процесса в верхней конечности (рисунок 5).



а) Длительность ПДДЕ								
Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Отклон. длит., %	Стадия	Кол-во ПДДЕ		
4,76	12,4	7,40	9,3	-20,4	II	24		
Амплитуда ПДДЕ								
Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Норма ампл., мкВ	Отклон. ампл., %	Ампл. >1 мкВ %	Полифазность, %	Поли-турн. %	Средн. Size index
56,8	924	279	475	-41,3	0	12,5	25,0	-0,08
б) Длительность ПДДЕ								
Мин. длит., мс	Макс. длит., мс	Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Отклон. длит., %	Стадия	Кол-во ПДДЕ		
5,83	10,0	7,48	9,6	-22,1	II	24		
Амплитуда ПДДЕ								
Мин. ампл., мкВ	Макс. ампл., мкВ	Средн. ампл., мкВ	Норма ампл., мкВ	Отклон. ампл., %	Ампл. >1 мкВ %	Полифазность, %	Поли-турн., %	Средн. Size index
92,6	892	350	475	(N)	0	0	20,8	0,26

Рисунок 5. Игольчатая электромиография: а – потенциалы двигательных единиц левой дельтовидной мышцы; б – потенциалы двигательных единиц правой латеральной головки широкой мышцы бедра. Зарегистрирован текущий первично-мышечный процесс с более выраженными проявлениями активности в мышце руки

Учитывая сочетание признаков эндокринопатии, миопатии, энцефалопатии, в круг диагностического поиска была включена патология из группы МЦ. Несомненно, электронейромиографическое исследование, подтвердившее наличие миопатического синдрома, не является диагностически значимым ввиду того, что не дает информации о структурной организации исследуемой мышцы. В данном случае более высока информативная значимость гистологического исследования мышц. Определение в мышечном биопсийном материале «красных рваных волокон» специфично для МЦ. Ограниченные возможности консультативного поликлинического приема позволили нам определить диагностический круг и направить пациента в детскую краевую клиническую больницу, где после дополнительного обследования специалисты согласились с нашим мнением. Пациенту было рекомендовано обратиться в центральные педиатрические клиники для уточнения диагноза.

Следует отметить, что, несмотря на то, что история описания митохондриальных цитопатий началась в 1962 г., в настоящее время известны уже более 200 митохондриальных заболеваний, в основе которых лежат нарушения функции окислительного фосфорилирования [9].

Клинические проявления МЦ наиболее часто определяются в скелетных мышцах (низкая толерантность к физической нагрузке, гипотония, проксимальная миопатия, включающая фациальные и фарингеальные мышцы, офтальмопарез, птоз); в сердце (нарушения сердечного ритма, гипертрофическая миокардиопатия); в центральной нервной системе (атрофия зрительного нерва, пигментная ретинопатия, миоклонус, деменция, инсультоподобные эпизоды, расстройства психики); в периферической нервной системе (аксональная нейропатия); нарушения двигательной функции гастроинтестинального тракта; в эндокринной системе (диабет, гипопаратиреозидизм; нарушение экзокринной функции;

поджелудочной железы) [1, 2, 5, 6, 11]. Наиболее часто встречающиеся симптомокомплексы объединены в синдромы, и их названия определяются аббревиатурами от названий симптомов на английском языке.

На представленной ниже схеме показаны возможные проявления МЦ, причем допустимы различные их комбинации при формировании клинической картины (рисунок 6) [12].

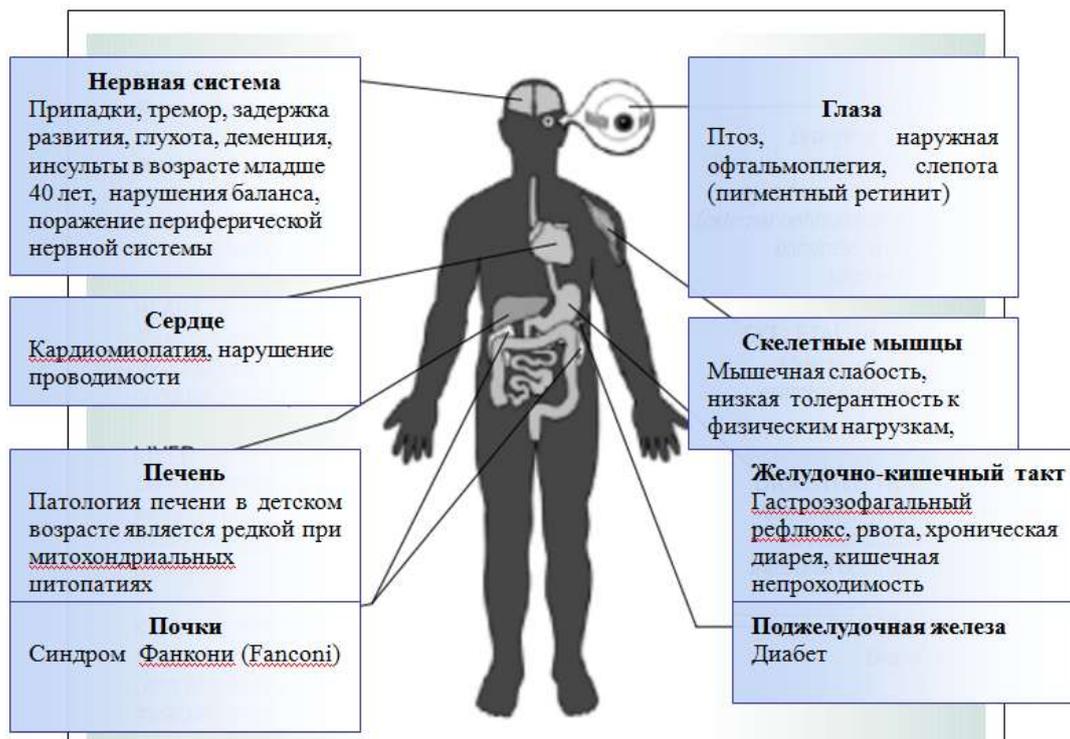


Рисунок 6. Возможное поражение органов при митохондриальной цитопатии [12]

Взаимодействие между митохондриальным и ядерным геномами приводит к разнообразию клинических проявлений МЦ, что сопряжено с диагностическими трудностями [1, 2, 3, 7]. Пациенты могут демонстрировать неспецифические симптомы [7, 8].

Вследствие гетерогенности проявлений МЦ нейровизуализационные методики, в том числе и МРТ, не обладают высокой чувствительностью и/или специфичностью, что не позволило их результаты внести в диагностические критерии. Однако комплексная оценка клинической

картины и методов обследования позволяет заподозрить данную патологию даже в границах круга первичной диагностики. Несомненно, сочетание клинического и нейровизуализационного наблюдения обладает более высокой прогностической значимостью.

Таким образом, для верификации митохондриальной цитопатии необходим междисциплинарный подход с использованием лабораторной и нейровизуализационной диагностики. На этапе первичной диагностики мультисистемной патологии неспецифические изменения, определяемые методами нейровизуализации, позволяют врачу-клиницисту объединить симптомокомплекс в один из вариантов МЦ и решить вопрос о возможности генетического типирования патологии.

В заключение отметим, что проследим судьбу второго пациента и постараемся узнать результаты генетического исследования. В любом случае мы еще раз вернемся к описанной ситуации и представим ее уже с позиций установленного диагноза.

Список литературы

1. *Евтушенко С. К., Зима И. Е. с соавт.* Семейный случай синдрома Лея – подострой некротизирующей энцефаломиопатии // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5(51).
2. *Евтушенко С. К., Морозова Т. М. с соавт.* Идентификация мутаций у ребенка с митохондриальной энцефаломиопатией // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 3 (33).
3. *Евтушенко Л. Ф. с соавт.* Синдром Кернса – Сейра у детей // Международный неврологический журнал. – 2006. – № 2(6).
4. *Евтушенко С. К., Шестова Е. П. с соавт.* Неврологические проявления митохондриальных заболеваний у детей // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5(51).
5. *Иванова М. М., Сазонова М. А. с соавт.* Некоторые мутации митохондриального генома человека, ассоциированные с цитопатиями // www.medline.ru. – 2012. – Т. 13. Генетика, 28 апреля
6. *Иванова Т. А., Полуэктов М. Г. с соавт.* Случай митохондриальной цитопатии с ранее не описанной мутацией митохондриальной ДНК с синдромом гемидистонии // Неврологический вестник – 2015. – Т. XLVII, вып. 1. – С. 91–96.
7. *Russell P. Saneto, Seth D. Friedman et al.* Neuroimaging of mitochondrial disease mitochondrion. – 2008. – dec.; – 8(5–6) – p. 396–413.
8. *Valanne L., Ketonen L., Pihko H. et al.* Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders American Journal of Neuroradiology. – 1998. – February. – 19. – p. 369–377.
9. Наследственные болезни нервной системы: руководство для врачей / под ред. Ю. Е. Вельтищева, П. А. Темина. – М.: Медицина, 1998. – 496 с.
10. *Сухоруков В. С., Нарциссов Р. П., Петричук С. В. и др.* Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях // Архив патологии. – 2000. – № 2. – С.19–21.
11. Mitochondrial Diseasein Perspective // Mitochondrial News-Winter. – 2000. – vol. 4.– Issue 3 – p. 8–12.
12. *Cohen B. H., Gold D. R.* Mitochondrial cytopathy in adults: What we know so far // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2001. – vol. 68. – N 7-July. – p. 625–642.