

# Клиническое наблюдение синдрома MERRF с летальным исходом

*М.Ф. Мир-Касимов, П.Л. Ануфриев, С.А. Ключников,  
Н.А. Супонева, И.А. Иванова-Смоленская, Т.С. Гулевская*

В статье приведена краткая характеристика гетерогенной группы заболеваний – митохондриальных энцефаломиопатий. Представлено клиническое наблюдение случая миоклонус-эпилепсии с “рваными красными волокнами” (синдром MERRF) с летальным исходом, верифицированной при жизни с помощью ДНК-диагностики. Резкое ухудшение состояния больной было обусловлено пищевой токсикоинфекцией. При патолого-анатомическом исследовании выявлены признаки энцефаломиелопатии, миопатии и полиневропатии, формирующие симптомокомплекс, характерный для синдрома MERRF.

**Ключевые слова:** митохондриальная энцефаломиопатия, миоклонус-эпилепсия, миопатия с “рваными красными волокнами”, синдром MERRF.

Миоклонус-эпилепсия с “рваными красными волокнами”, или синдром MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged Red Fibers), относится к митохондриальным энцефаломиопатиям – гетерогенной группе заболеваний, обусловленных генетическими, структурными и биохимическими дефектами митохондрий с нарушениями тканевого дыхания [1–4]. Развитие синдрома MERRF этиологически связано с точковыми мутациями митохондриальной ДНК в виде замены аденина на гуанин в положении 8344 (наиболее частая мутация) или тимина на цитозин в положении 8356, описаны также и другие, более редкие варианты [5]. Мутации затрагивают ген лизиновой транспортной РНК, что приводит к нарушению митохондриального синтеза обогащенных лизином белков вследствие преждевременного обрыва трансляции и развитию выраженного дефекта дыхательной цепи митохондрий с нарушением окислительно-фосфорилирования [6, 7]. Заболевание наследуется исключительно по материнской линии и может манифестировать в возрасте от 3 до 65 лет. Ранними признаками синдрома MERRF являются снижение толерантности к физической нагрузке, развитие болей в икроножных мышцах, снижение памяти и внимания. Наиболее типичные кли-

нические проявления развернутой стадии заболевания – миопатия, миоклонус-эпилепсия в сочетании с мозжечковой атаксией, нейросенсорная тугоухость. При биохимическом исследовании крови и цереброспинальной жидкости нередко определяется высокий уровень лактата и пирувата. При проведении электронейромиографического исследования выявляются признаки миопатии с вторичными изменениями периферических нервов. Электроэнцефалография позволяет обнаружить изменения основной активности, спайк-волновые разряды, генерализованные комплексы “полиспайк-волна”, диффузные медленные волны. При нейровизуализации определяются диффузная атрофия коры и белого вещества полушарий мозга и мозжечка, кальцификация базальных ядер. Прогноз заболевания зависит от тяжести генетического дефекта (суммарного пула мутантной митохондриальной ДНК в различных органах и тканях) и колеблется в широких пределах – от стертых клинических форм до тяжелого, фатального течения.

Одним из диагностических признаков синдрома MERRF, который отражен в его названии, является феномен “рваных красных волокон” (RRF), обнаруживаемый более чем в 5% мышечных волокон при исследовании биоптатов мышц с окраской гистологических срезов по методу Гомори. В основе этого феномена, как установлено при электронно-микроскопическом исследовании, лежит процесс формирования по периферии мышечного волокна комплексов дефектных митохондрий с изменениями их форм и размеров, а также конфигурации митохондриальных крист [3, 4]. Проводимые в таких случаях гистохимические реакции для выявления ферментов дыхательной цепи позволяют обнаружить дефицит цитохром с-оксидазы и субсарколеммальную активность сукцинатдегидрогеназы, служащей маркером митохондрий, более чем в 5% мышечных волокон [8]. Следует отметить, что феномен RRF является неспецифическим признаком, он встречается при целом ряде первичных и вторичных митохондриальных забо-

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

**Мир-Асадулла Фарид оглы (Асадулла Фаридович) Мир-Касимов** – мл. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии.

**Павел Лазаревич Ануфриев** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории патологической анатомии.

**Сергей Анатольевич Ключников** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. V неврологического отделения.

**Наталья Александровна Супонева** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии.

**Ирина Анатольевна Иванова-Смоленская** – профессор, зав. V неврологическим отделением.

**Татьяна Сергеевна Гулевская** – профессор, рук. лаборатории патологической анатомии.

леваний и может отсутствовать на начальных стадиях патологического процесса.

Ведущие клинические признаки синдрома MERRF нельзя отнести к надежным критериям его диагностики, так как миоклонии и эпилептический синдром характерны для многих нейродегенеративных и метаболических заболеваний, в частности для миоклонус-эпилепсии Унферрихта–Лундборга, болезни Лафоры, наследственных болезней накопления (болезнь Гоше, лейкодистрофии, ганглиозидозы и др.) [9]. Вместе с тем дифференциальная диагностика синдрома MERRF с характерным для него полиморфизмом клинических проявлений зачастую требует проведения целого комплекса диагностических мероприятий с использованием различных клинико-инструментальных методов, молекулярно-генетического и патоморфологического исследований [10]. В последние годы в клиническую практику активно внедряется алгоритм диагностики митохондриальных энцефаломиопатий, в котором ведущее место занимает молекулярно-генетический анализ [11, 12].

Следует отметить, что в публикациях, посвященных митохондриальным энцефаломиопатиям вообще и синдрому MERRF в частности, имеются лишь немногочисленные подробные описания морфологических изменений в центральной и периферической нервной системе, а также в мышцах, что свидетельствует о недостаточной изученности вопросов патогенеза и патолого-анатомической диагностики указанных болезней. В связи с этим в представленном ниже клиническом наблюдении синдрома MERRF с тяжелым течением, закончившегося летальным исходом, наряду с клиническим описанием приведены детальные результаты патолого-анатомического исследования.

**Больная К.**, 41 год, в течение 39 сут находилась на лечении в Научном центре неврологии (НЦН) РАМН. Из анамнеза известно, что у больной с раннего детского возраста отмечалось отставание в физическом развитии, повышенная утомляемость и слабость мышц рук и ног. В возрасте 14 лет появились приступы потери сознания без судорог, а с 20-летнего возраста стала терять в массе тела, появились неустойчивость при ходьбе, непроизвольные подергивания мышц лица, туловища и конечностей по типу миоклоний, снижение слуха (нейросенсорная тугоухость). В течение последних 3 лет жизни больная периодически наблюдалась в V неврологическом (нейрогенетическом) отделении НЦН РАМН с диагнозом “миоклонус-эпилепсия с “рванными красными волокнами” (синдром MERRF)”. Диагноз был поставлен на основании молекулярно-генетического исследования, выполненного в Медико-генетическом научном центре РАМН, в результате которого выявлена типичная точковая мутация митохондриальной ДНК A8344G. При проведении в НЦН РАМН электронейромиографии обнаружены признаки миопатии с вторичными изменениями периферических нервов. Кроме того, при диагностической биопсии прямой мышцы бедра, проведенной в НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, были выявлены выраженные при-

знаки митохондриальной миопатии с наличием феномена RRF в 13% всех мышечных волокон. Назначенная в НЦН РАМН схема лечения, включавшая нейротрофические, антиоксидантные и противосудорожные препараты, в сочетании с диетой с ограничением углеводов до 10 г/кг массы тела/сут способствовала существенному улучшению состояния больной. Отмечено значительное нарастание силы мышц рук и ног, повышение устойчивости при ходьбе, уменьшение частоты и интенсивности миоклоний, а также приступов с потерей сознания. Указанная положительная динамика сохранялась на протяжении почти 3 лет.

Следует отметить, что дочь больной страдала такой же формой митохондриальной энцефаломиопатии, а сын был клинически здоров, но являлся носителем мутации. У родной сестры пациентки, имеющей здоровую дочь, отмечена гипотония мышц рук и ног без миоклоний и какой-либо другой неврологической симптоматики.

За 2 нед до последней госпитализации в НЦН РАМН у больной внезапно развились рвота и диарея, связанные с употреблением недоброкачественной пищи, приобретенной на рынке. Рвота и диарея неоднократно повторялись в течение нескольких дней, однако, несмотря на признаки обезвоживания, больная за медицинской помощью не обращалась. К моменту поступления в стационар больная впервые в жизни перенесла два генерализованных судорожных эпилептических припадков, у нее развились слабость в руках и ногах, затруднение глотания, появились одышка и кашель.

Состояние *при поступлении* тяжелое. Температура тела 38°C. Дыхание с частотой 25 в 1 мин, ослаблено над всей поверхностью легких, выслушиваются влажные хрипы в нижних отделах легких с двух сторон. Частота сердечных сокращений 120 в 1 мин, пульс ритмичный, артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика вялая. Мочеиспускание по катетеру, диурез адекватный. *При внешнем осмотре:* кахексия (масса тела 35 кг при росте 167 см), тургор кожных покровов снижен; кожные покровы бледные, сухие; правосторонний сколиоз грудного отдела позвоночника. *Неврологический статус:* больная заторможена, вялая; выполняет доступные инструкции с быстрым истощением; сглажена правая носогубная складка; дисфагия; отсутствие глоточных рефлексов; вялый тетрапарез со снижением силы мышц до 3 баллов и их диффузной гипотрофией; снижение сухожильных рефлексов на руках, больше слева, отсутствие сухожильных рефлексов на ногах; гипотония мышц шеи, груди и живота; болевая гипестезия с уровня коленных суставов. *Данные дополнительных методов исследования:* СОЭ 20 мм/ч; биохимический анализ крови: глюкоза 6,8 ммоль/л, калий 2,9 ммоль/л, натрий 133,0 ммоль/л; коагулограмма: время свертывания крови по Ли–Уайту 25 мин 13 с, гематокрит 28%, фибриноген 5,776 г/л, индекс фибринолиза 0,2, ретракция кровяного сгустка 23%, международное нормализованное отношение 0,877, D-димеры >3,0 мкг/мл, агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина 64%, адено-

зиндифосфата 51%; газовый состав крови: парциальное давление кислорода 67,8 мм рт. ст.; электрокардиография: синусовая тахикардия 120 уд/мин; рентгенография легких: интенсивное гомогенное затемнение правого легкого, резкое усиление рисунка левого легкого за счет интерстициального компонента и в прикорневых зонах; эзофагогастродуоденоскопия: острые эрозии желудка, эзофагогастродуоденит с атрофией слизистой оболочки, атония пищевода и желудка.

В связи с наличием у больной пневмонии, гастроэнтерита с эрозиями в желудке, гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома и экзикога проводилась комплексная терапия, включавшая инфузии солевых растворов, растворов аминокислот и низкомолекулярных белков, антибиотики широкого спектра действия, низкомолекулярный гепарин (фраксипарин), гастропротекторы. Продолжали лечение нейрометаболическими препаратами (нобен) и противосудорожными средствами (клоназепам). Несмотря на проводимую терапию, на 7-е сутки госпитализации у больной выросли явления дыхательной недостаточности, потребовавшие проведения искусственной вентиляции легких. Артериальное давление снизилось до 80/40 мм рт. ст., в связи с чем было начато круглосуточное введение дофамина. На 15-е сутки госпитализации отмечена положительная динамика в состоянии больной в виде некоторого увеличения силы мышц на руках и ногах, нормализации артериального давления. При этом сохранялись признаки тяжелой дыхательной недостаточности и гиперкоагуляционной стадии ДВС-синдрома. В течение последующих 17 дней состояние больной оставалось без существенных изменений. На 33-и сутки госпитализации в общем анализе крови выявлены изменения, характерные для умеренной нормохромной анемии, которая была расценена как постгеморрагическая, поскольку при анализе содержимого желудка на скрытую кровь были обнаружены признаки состоявшегося желудочного кровотечения. В результате повторных гемотрансфузий эритроцитарной массы на 35-е сутки госпитализации отмечено значительное улучшение гематологических показателей. В этот же день в связи с ослаблением проявлений пневмонии и дыхательной недостаточности начат перевод больной на самостоятельное дыхание по 30 мин 3 раза в день. Однако на 39-е сутки госпитализации произошло внезапное ухудшение состояния больной. Появились генерализованные клонические судороги, и, несмотря на быстрое их купирование, уровень сознания снизился до комы. Через несколько часов артериальное давление снизилось до 50/30 мм рт. ст. с развитием резкой тахикардии и экстрасистолии. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступила остановка сердечной деятельности и биологическая смерть больной.

*Посмертный клинический диагноз:* миоклонус-эпилепсия с «рваными красными волокнами» (синдром MERRF); ДВС-синдром; тромбоэмболия ветвей легочной артерии; острая двусторонняя бронхопневмония; хронический эзофагогастродуоденит; острые эрозии желудка; состояние

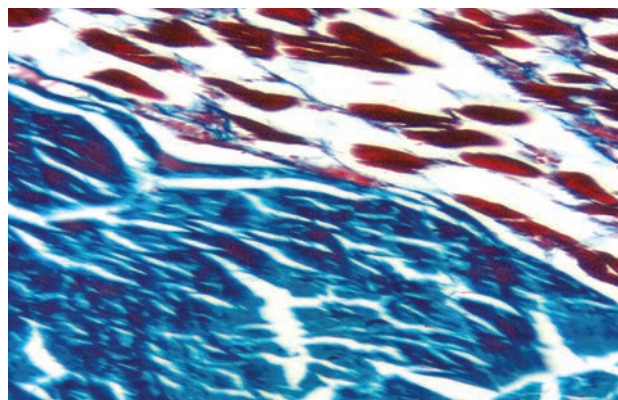
после желудочного кровотечения; состояния после трансназальной интубации трахеи и искусственной вентиляции легких в течение 32 сут, катетеризации правой подключичной вены, мочевого пузыря, длительного кормления через назогастральный зонд.

Непосредственной причиной смерти больной, которая была установлена при патолого-анатомическом исследовании, послужила тромбоэмболия субсегментарных ветвей правой легочной артерии. Выявлены признаки острой двусторонней гнойной бронхопневмонии и хронического атрофического гастроэнтерита. Обращала на себя внимание кахексия, которая проявлялась прежде всего в виде резкого уменьшения толщины подкожно-жировой клетчатки и мышц груди, живота, рук и ног. К проявлениям кахексии относились также атрофические изменения внутренних органов в виде уменьшения размеров кардиомиоцитов в миокарде желудочков сердца с уменьшением его массы, истончения коркового слоя почек с диффузным склерозом коркового слоя и пирамид, а также уменьшения размеров фолликулов в щитовидной железе с ее диффузным склерозом. По данным некоторых авторов, дистрофические и атрофические изменения внутренних органов разной степени выраженности служат одним из типичных проявлений митохондриальных болезней [4]. Очаговых изменений в головном и спинном мозге обнаружено не было. При микроскопическом исследовании головного мозга выявлены признаки его диффузного отека и выраженное полнокровие сосудов, связанные с общими гемодинамическими нарушениями при тромбоэмболии легочной артерии. В коре лобной и теменной долей полушарий мозга обнаружены острые изменения нервных клеток – гиперхроматоз, сателлитоз, цитолитоз. В полосатом теле выявлен зернистый распад некоторых нейронов и астроцитов. Кроме того, в передних и боковых рогах разных отделов спинного мозга обнаружены немногочисленные нейроны, в которых не определялось тигроидное вещество. В мозжечке преобладали изменения атрофического характера в виде выпадения многих грушевидных нейронов в коре правого и левого полушарий, выпадения нейронов в зубчатых ядрах, а также резкого уменьшения количества нервных клеток в зернистом слое коры обоих полушарий. Атрофические изменения, представленные выпадением нервных клеток с пролиферацией астроцитов, имелись в коре лобной и теменной долей полушарий мозга, нижних оливах и особенно в базальных ядрах обоих полушарий мозга, красных ядрах и черном веществе. Атрофические изменения обнаружены также в задних и боковых канатиках разных отделов спинного мозга в виде некоторого разрежения миелина и значительного количества так называемых крахмалистых телец. Таким образом, в головном и спинном мозге выявлены распространенные изменения атрофического и дистрофического характера, свидетельствующие о наличии у больной выраженной энцефаломиелопатии и тяжелом течении синдрома MERRF в его терминальной стадии. Установленное преобладание атрофических изменений с наибольшей их выра-

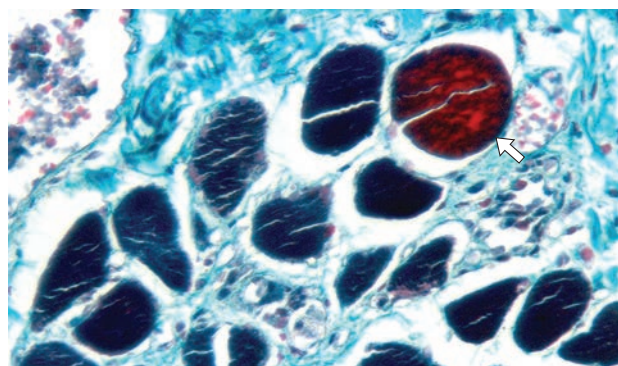
женностью в мозжечке, базальных ядрах полушарий мозга, красных ядрах и черном веществе расценивается как наиболее яркий признак митохондриальной энцефалопатии.

При микроскопическом исследовании в блуждающих и периферических нервах (лучевом, срединном, седалищном, большеберцовом и икроножном) обнаружены изменения некоторых аксонов в виде их утолщения и резкой извитости. Кроме того, в седалищном нерве отмечался фиброз эндоневрия и периневрия со значительным уменьшением нервных волокон. Обнаруженные изменения периферической нервной системы указывают на наличие у больной умеренно выраженной хронической полиневропатии. Считается, что полиневропатия при синдроме MERRF, главным образом аксонопатия, обусловлена гибелью нейронов двигательных ядер спинного мозга и ствола головного мозга. При микроскопическом исследовании в мышцах ног (двуглавой мышце бедра и икроножной мышце) обнаружены признаки резко выраженной атрофии в виде уменьшения в размерах мышечных волокон с перемещением ядер миоцитов с периферии в центр волокна, а также бледного окрашивания мышечных волокон с сохранением в них миофибрилл. Кроме того, обнаружен резкий склероз эндомизия и перимизия. В груднощитовидной мышце, межреберной мышце и мышцах рук (трехглавой мышце плеча и лучевом сгибателе кисти) также обнаружены признаки атрофии и склероза, выраженные, однако, в меньшей степени, чем в мышцах ног. В некоторых волокнах разных мышц выявлены пылевидные и мелкие кальцификаты, которые располагались по периферии волокна. Выявленные атрофические изменения мышц с заместительным склерозом и нерезким кальцинозом расцениваются как весьма характерные признаки митохондриальной миопатии. Многие авторы указывают на отчетливую прямую связь между степенью выраженности атрофии мышц, особенно мышц ног, и тяжестью течения синдрома MERRF, что также отмечено в представленном случае. При использовании метода окраски гистологических срезов по Гомори во всех исследованных нами мышцах обнаружены “рваные красные волокна” (рис. 1, 2). Эти волокна составляли не менее 20% от общего количества мышечных волокон, что в 4 раза больше допустимого предельного нормативного значения (5%). Таким образом, нами установлено, что данный маркер можно использовать не только в прижизненной диагностике синдрома MERRF, но и при его патолого-анатомической диагностике.

В представленном наблюдении дебют и развернутая стадия заболевания характеризовались наличием у больной миопатии (утомляемость и слабость мышц), экстрапирамидного гиперкинеза (миоклонии), генерализованными эпилептическими припадками с потерей сознания без судорог, а также мозжечковой атаксией и нейросенсорной тугоухостью. Полиморфная и вместе с тем характерная для митохондриальной энцефалопатии клиническая картина определила направление дальнейшей диагностики в сторону молекулярно-генетического исследования, которое, как уже отмечалось, в настоящее время рассматрива-



**Рис. 1.** Фрагментированные мышечные волокна красного цвета, или “рваные красные волокна” (сверху), а также относительно сохранные мышечные волокна синего цвета (снизу) в двуглавой мышце бедра. Окраска по Гомори.  $\times 200$ .



**Рис. 2.** “Рваное красное волокно” (стрелка) среди атрофированных мышечных волокон (синего цвета) на поперечном срезе груднощитовидной мышцы. Окраска по Гомори.  $\times 400$ .

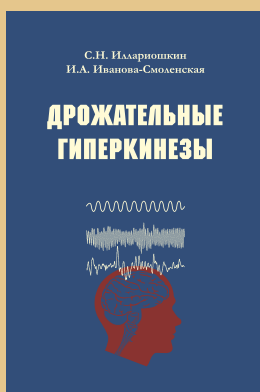
ется в качестве ведущего метода определения конкретной нозологической формы заболевания из группы митохондриальных энцефаломиопатий. У описанной больной диагноз “синдром MERRF” основывался на обнаружении одной из двух типичных точковых мутаций митохондриальной ДНК (A8344G). Стандартная схема патогенетического лечения митохондриальных энцефаломиопатий, включая синдром MERRF, предполагает использование комплекса средств, относящихся к так называемым препаратам “митохондриальной группы”. К ним относятся кофакторы различных комплексов дыхательной цепи и антиоксиданты – коэнзим Q10, идебенон (нобен), цитохром С, аскорбиновая кислота, препараты янтарной кислоты, тиамин, рибофлавин, альфа-токоферол, а также препараты, улучшающие метаболизм мышечной ткани (L-карнитин, никотинамид) [1, 13]. Пациентам с этими заболеваниями предписана также строгая диета с ограничением углеводов до 10 г/кг/массы тела/сут. По показаниям применяются противоэпилептические препараты. Подобное лечение позволяет в ряде случаев достигнуть длительной стабилизации клинического состояния, что иллюстрируется представленным наблю-

дением. Вместе с тем возможно развитие резкой отрицательной динамики под влиянием интеркуррентных заболеваний, в первую очередь инфекций и интоксикаций, которые могут служить причиной срыва компенсаторных механизмов регуляции тканевого дыхания и метаболизма, с трудом достигнутых в результате проводимого лечения. В представленном наблюдении пищевая токсикоинфекция спровоцировала у больной резкое прогрессирование заболевания с развитием ряда тяжелых соматических осложнений, приведших к летальному исходу. При последующем патолого-анатомическом исследовании обнаружены изменения, которые в полной мере соответствовали неврологической симптоматике, имевшейся у больной на развернутой и терминальной стадиях синдрома MERRF.

### Список литературы

1. Михайлова С.В. и др. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. М., 2011.
2. Наследственные болезни нервной системы: Рук. для врачей / Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М., 1998.
3. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М., 2011.
4. Mitochondrial Medicine / Ed. by S. Di Mauro et al. London, 2006.
5. Brackmann F. et al. // Eur. J. Pediatr. 2012. V. 171. P. 859.
6. Иллариошкин С.Н. и др. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М., 2002.
7. Краснополская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ: Справ. пособ. для врачей. М., 2005.
8. Dubowitz V., Sewry C.A. Muscle Biopsy. A Practical Approach. Edinburgh, 2007.
9. Berkovic S.F. et al. // Epilepsia. 1993. V. 34. P. 19.
10. Иллариошкин С.Н. // Атмосфера. Нервные болезни. 2007. № 3. С. 23.
11. Краснополская К.Д., Захарова Е.Ю. // Журн. неврол. и психиатр. 1998. № 8. С. 49.
12. Цыганкова П.Г. Молекулярно-генетическая характеристика болезней дыхательной цепи митохондрий у детей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2012.
13. Николаева Е.А. и др. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1998. № 2. С. 44. ●

## КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



### **Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская**

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

*Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.*

Приобрести книгу можно на сайте издательства [atm-press.ru](http://atm-press.ru)