

Н.В. Пизова

Кафедра нервных болезней с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО
«Ярославская государственная медицинская академия»

Инсульты при митохондриальных заболеваниях

Предполагается, что митохондриальные болезни могут выявляться в 22–33% случаев криптогенных инсультов у лиц молодого возраста. Частота митохондриальных заболеваний у пациентов с инсультами неизвестна, по некоторым сведениям, она составляет от 0,8 до 7,2%.

Представлены данные о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях митохондриальных заболеваний: синдрома MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами), синдрома MERRF (миоклонус-эпилепсия и инфаркт мозга, RRF-волокна), синдрома Кернса—Сейра (спорадическая мультисистемная митохондриальная патология).

Ключевые слова: инсульт, митохондриальные заболевания.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова pizova@yandex.ru

Strokes in mitochondrial diseases

N.V. Pizova

Department of Nervous System Diseases with Courses of Neurosurgery and Medical Genetics, Yaroslavl State Medical Academy

It is suggested that mitochondrial diseases might be identified in 22–33% of cryptogenic stroke cases in young subjects. The incidence of mitochondrial disorders in patients with stroke is unknown; it is 0.8 to 7.2% according to the data of some authors.

The paper gives data on the prevalence, pathogenesis, and clinical manifestations of mitochondrial diseases, such as mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome (MELAS) and insulin-like episodes; myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF) syndrome, and Kearns-Sayre syndrome (sporadic multisystem mitochondrial pathology).

Key words: stroke, mitochondrial diseases.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova pizova@yandex.ru

Частота митохондриальных заболеваний у пациентов с инсультами неизвестна [1, 2]. По данным некоторых авторов [3], она составляет 7,2% в выборках, включающих лиц моложе 19 лет. Другие авторы [4] приводят частоту около 0,8% в выборках, в которые вошли женщины 15–45 лет. У пациентов с инфарктом в затылочной доле она была выше (до 10%), вероятно, потому, что митохондриальные заболевания поражают преимущественно эту область. Так, К. Majamaa и соавт. [5] обнаружили мутацию *A3243G* у 2 (6%) из 38 пациентов 18–45 лет с инфарктом в затылочной доле. Е. Martinez-Fernandez и соавт. [6] предположили, что митохондриальные болезни могут выявляться в 22–33% случаев при криптогенных инсультах у лиц молодого возраста.

Синдром MELAS — митохондриальная энцефаломиопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами. Это малоизвестная, плохо диагностируемая патология, истинная распространенность которой неизвестна. В отдельную нозологическую форму синдром MELAS был выделен S. Pavlakis и соавт. в 1984 г. [7]. Частота его не установлена, но к настоящему времени опубликовано более 120 наблюдений.

Этот синдром является генетически детерминированным и относится к группе митохондриальных болезней, связанных с точковыми мутациями митохондриальной ДНК. В настоящее время установлена локализация не-

скольких точковых мутаций, с которыми ассоциирован синдром MELAS. Более чем у 80% больных с синдромом MELAS имеется ассоциация с мутацией гена *tRNA^{Leu} (UUR)*, включая *3243A > G* [8], *3251A > G* [9], *3252T > C* [10] и *3271T > C* [11]. Несколько позднее описали мутацию *9957T > C* [12]. Мутация в гене *ND5* наиболее часто выявляется при «перекрестных» фенотипах, включая MELAS, MERRF и синдром Ли [13–15]. Сейчас это вторая по частоте мутация после мутации в гене *tRNA^{Leu} (UUR)* при MELAS.

Патогенез инсультоподобных эпизодов при данном заболевании дискутируется [16]. Предполагают, что инсультоподобные эпизоды развиваются вследствие недостатка энергии из-за митохондриальной дисфункции в нервной ткани [17] или в результате «митохондриальной ангиопатии» как проявление митохондриальной дисфункции в мелких церебральных сосудах (ишемическая гипотеза) [18]. Хронический лактат-ацидоз при MELAS может также способствовать ускорению нейронального повреждения [19].

Наследуется синдром по материнской линии (митохондриальное, цитоплазматическое наследование). Наследственный анамнез заболевания выявляется у 23%, в то время как у 86% пациентов с моносимптомным или бессимптомным течением синдром идентифицируют только по результатам мышечной биопсии или молекулярного исследования

Таблица 1. Клинические проявления синдрома MELAS ($n=110$)

Симптомы/синдромы	%
Главные:	
непереносимость физических нагрузок	100
начало в возрасте моложе 40 лет	99
инсульт	99
судороги	96
«рванные» красные волокна	95
лактат-ацидоз	94
Частые:	
нормальное раннее развитие	90
деменция	90
слабость в конечностях	89
гемипарез	83
низкорослость	82
гемианопсия	79
головная боль	77
тошнота, рвота	77
начало в возрасте до 20 лет	76
потеря слуха	75
неспособность к обучению	60
уровень белка в ликворе >45 мг/дл	52
Другие:	
кальцификация базальных ганглиев	45
наследственный характер	44
миоклонус	38
мозжечковые симптомы	33
эпизодические коматозные состояния	20
атрофия зрительных нервов	20
застойная сердечная недостаточность	18
пигментная ретинопатия	16
синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	14
прогрессирующая наружная офтальмоплегия	13
нарушение сердечной проводимости	6
сахарный диабет	5

[20, 21]. Повышение уровня лактата в сыворотке и частично в ликворе считается важным для диагностики, так как это отражает митохондриальную дисфункцию [19, 21–23].

Раннее начало заболевания является типичным и встречается у 90% пациентов [20, 21, 24]. Возраст начала заболевания — от 3 до 40 лет. При синдроме MELAS в первую очередь страдают органы и ткани с высокими энергетическими потребностями — мышечная и нервная системы, причем степень выраженности неврологических проявлений и миопатического синдрома значительно варьирует. Клинические симптомы также вариабельны [25]. Характерно прогрессирующее течение с вовлечением различных органов и тканей [26]: поджелудочной железы, сердца, органа зрения, печени и почек. Основные диагностические симптомы синдрома MELAS: непереносимость физических нагрузок, инсультоподобные эпизоды, судороги, «рванные» красные волокна в биоптатах мышечной ткани, лактат-ацидоз и дебют заболевания до 40 лет [24, 27, 28]. Эпизодическая головная боль с рвотой — также частый симптом. Судороги отмечаются у большинства (95%) пациентов [17, 21, 24]. Так, J.C. Chen и соавт. [12] наблюдали 20-летнего мужчину с острым началом билатеральной потери слуха, эпилептическими припадками и двумя инсультоподобными эпизодами, разрешившимися без последствий. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у данного пациента регистрировался гиперинтенсивный сигнал в обе-

их височных долях, а в сыворотке был повышен уровень пирувата и лактата. Мышечная биопсия показала наличие «рванных» красных волокон, выявлена мутация гена *A3243G*. Похожий случай описали J.C. Matsumoto и соавт. [30]. M. Hirano и S.G. Pavlakis [24] представили частоту основных клинических проявлений у 110 пациентов с синдромом MELAS (табл. 1).

Характерная черта инсультоподобных эпизодов при синдроме MELAS — «задняя» локализация очагов поражения в головном мозге. Наиболее часто очаги располагаются в затылочной, теменной и височной долях [5], реже — в лобной доле, мозжечке или базальных ганглиях; нередко они бывают множественными [31, 32]. Часто повторные «инфаркты мозга» развиваются с интервалом в 1–3 мес в симметричных участках [33]. Эти очаги могут быть мелкими или крупными, одиночными или множественными, обычно они несимметричные и их локализация не соответствует зоне кровоснабжения [7, 21, 34]. Характерна флуктуация очагов, определяемая при МРТ. Поражение белого вещества представлено неспецифическими изменениями перивентрикулярного белого вещества, может наблюдаться вовлечение мозолистого тела, остается сохранным глубокое белое вещество [35–38]. Избирательность локализации очаговых изменений обуславливает особенности очаговых неврологических симптомов (гемианопсия, сенсорная афазия, акалькулия, аграфия, оптико-пространственные нарушения, атаксия, изменения сознания). Инсульты могут разрешаться или длительно определяться в виде клинических и/или рентгенологических изменений.

По данным диффузионно-взвешенной МРТ отмечалось снижение коэффициента диффузии (apparent diffusion coefficients — ADCs) в результате цитотоксического отека в области инсульта. ADCs был нормальным [39] или повышенным [40, 41] в пораженных при инсультоподобных эпизодах областях головного мозга, однако описано также снижение ADCs [40]. В большинстве исследований показано повышение коэффициента диффузии в острую фазу инсультоподобных эпизодов, что является отличием этих эпизодов от ишемического инсульта [39, 42–47].

При гистопатологических исследованиях выявлено наличие спонгиозной энцефалопатии, преимущественно корковой [48]. При исследовании серого вещества в зонах «инфарктов» установлено, что повреждение происходит скорее на клеточном уровне, нежели на сосудистом [49], но выявляются и сосудистые поражения [50].

Основные клинические проявления синдрома MELAS, по данным отечественной и зарубежной литературы [27, 51–56], включают в себя:

- инсультоподобные эпизоды, которые чаще проявляются гемипарезом, нарушениями речи и других высших корковых функций. Реже наблюдаются гемипарез, мозжечковые симптомы, эпилептические припадки, мигреноподобная головная боль с тошнотой и рвотой (нередко это первое проявление болезни), эпизоды комы, острые психозы. Особенность этих острых эпизодов, с одной стороны, — быстрый (от нескольких часов до нескольких недель) регресс симптомов, с другой — склонность к рецидивированию;
- другие проявления — миоклонии, задержка психического развития в детском возрасте, деменция в поздних стадиях заболевания, кальцификация базальных ганглиев, повышение содержания белка в ликворе (больше $0,45^0/_{00}$);

- очаги корково-подкорковой локализации, не соответствующие системе кровоснабжения какой-либо артерии, которые определяются при рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или МРТ головного мозга;

- мышечная патология — непереносимость физических нагрузок (ухудшение самочувствия, миалгии), миопатический синдром (мышечная слабость, гипотрофия). При электромиографии определяются признаки поражения мышечной ткани, в биоптатах мышечной ткани — «рваные» красные волокна (при окраске трихромом по Гомори);

- эндокринно-обменные нарушения — лактат-ацидоз (в крови и ликворе), низкорослость, кальцификация базальных ганглиев, выявляемые при КТ головного мозга, сахарный диабет, гипопаратиреоидизм;

- поражение периферической нервной системы — нейросенсорная тугоухость, нейропатии;

- патология сердца — кардиомиопатия, приводящая к сердечной недостаточности, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, нарушения сердечной проводимости;

- глазные симптомы — атрофия зрительных нервов, пигментный ретинит, прогрессирующая наружная офтальмоплегия;

- различные формы почечной патологии — протеинурия, хроническая или острая почечная недостаточность;

- поражение печени и желудочно-кишечного тракта.

Синдром MERRF (миоклонус-эпилепсия и инфаркт мозга, RRF-волокна). Сочетание миоклонус-эпилепсии с «рваными» красными волокнами скелетных мышц обнаружили в 1973 г. Циарис и соавт., но в качестве синдрома MERRF эта патология была описана Фукухарой и соавт. в 1980 г. В основе синдрома MERRF лежит точковая мутация в позиции 8344 в гене лизинового тРНК. При этом снижается синтез белка, кодируемый митохондриальной ДНК, в первую очередь это касается субъединиц цитохромоксидазы. Заболевание наследуется по митохондриальному (материнскому) типу и примерно у 80% пациентов имеет наследственный характер [57].

Синдром MERRF — мультисистемное заболевание с миоклонусом (часто он бывает первым симптомом) и последующим развитием генерализованных эпилептических припадков, атаксии, слабости и деменции. Обычно синдром возникает в детском возрасте, после нормального раннего развития. M. Hirano и S. Di Mauro [58] представили частоту основных симптомов у 62 пациентов (табл. 2).

При КТ выявляются множественные церебральные инфаркты, а при МРТ — атрофия и кальцификаты базальных ганглиев. Наряду с этим описаны двустороннее поражение скорлупы, атрофия ствола мозга и мозжечка. Имен-

Таблица 2. Клинические проявления/симптомы при синдроме MERRF (n=62)

Клинические проявления	Частота симптомов	
	n	%
Миоклонус	62/62	100
Эпилепсия	62/62	100
Нормальное раннее развитие	17/17	100
«Рваные» красные волокна	47/51	92
Потеря слуха	41/45	91
Лактат-ацидоз	24/29	83
Наследственный характер	34/42	81
Непереносимость физических нагрузок	8/10	80
Деменция	39/52	75
Невропатия	17/27	63
Низкорослость	4/7	57
Снижение восприятия	9/18	50
Атрофия зрительных нервов	14/36	39
Кардиомиопатия	2/6	33
Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта	2/9	22
Пигментная ретинопатия	4/26	15
Пирамидные симптомы	8/60	13
Офтальмопарез	3/28	11
Липоматоз	2/60	3

но эти изменения и обуславливают основную неврологическую симптоматику при синдроме MERRF [59, 60].

В биоптатах скелетных мышц обнаруживаются типичные «рваные» красные волокна, при ферментно-гистохимическом анализе — недостаточность цитохром с-оксидазы, при электронной микроскопии — увеличение размеров митохондрий, их деформация, липидные включения [1], однако «рваные» красные волокна могут не определяться [61].

Синдром Кернса—Сейра — sporadическая мультисистемная митохондриальная патология. В 1946 г. T. Kearns впервые описал заболевание с характерным клиническим симптомокомплексом: прогрессирующая наружная офтальмоплегия, пигментная ретинопатия, кардиомиопатия с нарушением проводящей системы и развитием полной атрио-вентрикулярной блокады [62]. Более детально это заболевание изучил Сейр, и в дальнейшем этот симптомокомплекс получил название «синдром Кернса—Сейра». Пониманию природы синдрома способствовали молекулярно-генетические исследования и обнаружение мутаций митохондриальной ДНК [63–65]. При синдроме Кернса—Сейра идентифицировано несколько типов мутаций мтДНК: крупные перестройки мтДНК — «общая делеция» (г-мутации), точковые мутации мтДНК—тРНК (syn-мутации), а также дупликация мтДНК [63, 66–69]. Впервые гистохимические и ультра-

структурные изменения мышечных волокон в виде феномена «рванных» красных волокон (RRF), являющегося важным критерием митохондриальной патологии, при синдроме Кернса–Сейра были обнаружены в 1972 г. W. Olson и соавт. [70]. Эти находки позволили отнести синдром Кернса–Сейра к группе митохондриальных болезней [70, 71].

Клиническая манифестация синдрома Кернса–Сейра относится ко 2-му или даже 3-му десятилетию жизни. Этот феномен объясняется тем, что суммарная функция митохондрий длительно может оставаться удовлетворительной. При этом чем раньше проявляется заболевание, тем более генерализованный характер и худший прогноз оно имеет. Диффузные патологические изменения в митохондриях различных органов и тканей объясняют мозаичность клинической картины с вовлечением различных органов и систем. Синдром характеризуется прогрессирующей наружной офтальмоплегией, пигментной дегенерацией сетчатки, дополнительно определяются блокада сердца, мозжечковые расстройства или повышение уровня белка в ликворе (около 100 мг%). Отмечаются задержка физического и полового развития, ихтиоз с очагами гиперпигментации, вальгусная девиация голеней и высокий свод стопы. Нарушения со стороны эндокринной системы — дефицит гормона роста, гипогонадизм, сахарный диабет, гипопаратиреоз, нарушения адреналового обмена [63, 66, 72–80].

Неврологические проявления синдрома Кернса–Сейра крайне вариабельны. Это миопатический синдром, пирамидная и экстрапирамидная симптоматика, мозжечковые нарушения, нейросенсорная глухота, снижение интеллекта. Миопатический синдром при синдроме Кернса–Сейра практически не имеет специфических черт по сравнению с другими хроническими прогрессирующими офтальмоплегическими миопатиями. Мышечная слабость в большинстве случаев становится отчетливой спустя несколько лет после возникновения птоза [81, 82]. Одним из самых частых симптомов является мозжечковая атаксия, характерен интенционный тремор. У многих больных наблюдается умственная отсталость, однако степень снижения интеллекта варьирует от

умеренно выраженной до прогрессирующей деменции. Возможно поражение периферической нервной системы в виде периферической полиневропатии, нейросенсорной тугоухости [80]. Патогенез периферической полиневропатии связан с повышенным скоплением митохондрий и их ультраструктурными изменениями в эндотелии, периоцитах и миоцитах различных сосудов как интрацеребрально, так и в эндоневрии и эпиневррии периферических нервов [71].

Описаны случаи инфаркта мозга у больных с синдромом Кернса–Сейра [83]. С. Kosinski и соавт. [84] наблюдали 33-летнюю пациентку с офтальмоплегией, двусторонним птозом, атаксией, пигментным ретинитом и эпилепсией, которой она страдала с детства. Диагноз синдрома Кернса–Сейра был подтвержден биопсией в 17 лет. Позднее после имплантации пейсмекера по поводу брадиаритмии у пациентки развился левосторонний гемипарез вследствие правостороннего инфаркта в полосатом теле и внутренней капсуле. При дуплексном сканировании сонных артерий изменений не выявлено, при чреспищеводной эхокардиографии обнаружен тромб в левом предсердии.

При МРТ головного мозга у взрослых больных наиболее часто обнаруживаются супратенториальная и инфратенториальная атрофия, а у детей — очаги в белом веществе и один или более очагов в стволе, базальных ганглиях и таламусе [37, 85].

Нередко может наблюдаться перекрестный синдром MERRF/MELAS [14, 86, 87] или прогрессировать наружная офтальмоплегия и ретинопатия, напоминающие синдром Кернса–Сейра [88].

Стратегия лечения митохондриальных заболеваний направлена на улучшение энергетического метаболизма клетки и включает назначение коэнзима Q или идебинона (нобен), препаратов янтарной кислоты, витаминов K₁ и K₃, никотинамида, рибофлавина, L-карнитина, антиоксидантов (мексидол, милдронат, витамины E и C), корректоров лактат-ацидоза (димефосфон). Необходимо избегать использования препаратов, угнетающих функцию митохондрий (барбитураты, вальпроаты, глюкокортикоиды, статины) [26, 89–91].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bogousslavsky J., Regli F. Ischemic stroke in adults younger than 30 years of age. *Arch Neurol* 1987;44:479–82.
2. Riikonen R., Santavuori P. Hereditary and acquired risk factors for childhood stroke. *Neuropediatrics* 1994;25:227–33.
3. Lanthier S., Carmant L., David M. et al. Stroke in children. *Neurology* 2000;54:371–8.
4. Henderson G.V., Kittner S.J., Johns D.R. An incidence study of stroke secondary to MELAS in the young. *Neurology* 1997;48:A403.
5. Majamaa K., Turkka J., Karppa M. et al. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997;49:1331–4.
6. Martinez-Fernandez E., Gil-Peralta A., Garcia-Lozano R. et al. Mitochondrial disease and stroke. *Stroke* 2001;32:2507–10.
7. 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;16:481–8.
8. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651–3.
9. Sweeney M.G., Bunday S., Brockington M. et al. Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA transfer RNA[Leu(UUR)] gene. *Q J Med* 1993;86:709–13.
10. Morten K.J., Cooper J.M., Brown G.K. et al. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Hum Mol Genet* 1993;2:2081–7.
11. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS). *Biochim Biophys Acta* 1991;1097:238–40.
12. Manfredi G., Schon E.A., Moraes C.T. et al. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. *Neuromuscul Disord* 1995;5:391–8.
13. Liolitsa D., Rahman S., Benton S. et al. Is the mitochondrial complex I ND5 gene a hot-spot for MELAS causing mutations? *Ann Neurol* 2003;53:128–32.
14. Naini A.B., Lu J., Kaufmann P. et al. Novel mitochondrial DNA ND5 mutation in a patient with clinical features of MELAS and MERRF. *Arch Neurol* 2005;62:473–6.
15. Valentino M.L., Barboni P., Rengo C. et al. The 13042G→A/ND5 mutation in mtDNA is pathogenic and can be associated also with a prevalent ocular phenotype. *J Med Genet* 2006;43:e38.
17. 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.
18. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226–33.
19. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurology* 2004;62:1297–302.
20. Ciafaloni E., Ricci E., Shanske S. et al. MELAS: clinical features, biochemistry, and molecular genetics. *Ann Neurol* 1992;31:391–8.
21. Hirano M., Ricci E., Koenigsberger M.R. et al. MELAS: an original case and clinical criteria for diagnosis. *Neuromuscul Disord* 1992;2:125–35.
22. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 2006;114:217–38.
23. Marie S.K.N., Goto Y., Passos-Bueno M.R. et al. A Caucasian family with the 3271 mutation in mitochondrial DNA. *Biochem Med Metab Biol* 1994;52:136–9.
24. Hirano M., Pavlakis S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4–13.
25. Schmiedel J., Jackson S., Schafer J. et al. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003;250:267–77.
26. Napolitano A., Salvetti S., Vista M. et al. Long-term treatment with idebenone and riboflavin in a patient with MELAS. *Neurol Sci* 2000;21:S981–S982.
27. Яхно Н.Н., Помытко Н.П., Нечкина Н.П. и др. Случай синдрома MELAS. *Неврол журн* 1998;5:14.
28. Sciacco M., Prella A., Comi G.P. et al. Retrospective study of a large population of patients affected with mitochondrial disorders: clinical, morphological and molecular genetic evaluation. *J Neurol* 2001;248:778.
29. Chen J.C., Tsai T.C., Liu C.S. et al. Acute hearing loss in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). *Acta Neurol Taiwan* 2007;16(3):168–72.
30. Matsumoto J.C., Saver J.L., Brennan K.C. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke (MELAS). *Rev Neurol Dis* 2005;2(1):30–4.
31. Chinnery P.F., Howell N., Lightowlers R.N. et al. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:1713–21.
32. De Vries D., de Wijs I., Ruitenbeek W. et al. Extreme variability of clinical for the mitochondrial A3243G mutation. *J Neurol Sci* 1994;124:77–82.
33. Su W.Y. et al. *Chang Gung Med J* 2003;26:199.
34. Thambisetty M., Newman N.J. Diagnosis and management of MELAS. *Expert Rev Mol Diagn* 2004;4(5):631–44.
35. Apostolova L.G., White M., Moore S.A. et al. Deep white matter pathologic features in watershed regions. A novel pattern of central nervous system involvement in MELAS. *Arch Neurol* 2005;62:1154–6.
36. Castillo M., Kwok L., Green C. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:233–9.
37. Lerman-Sagie T., Leshinsky-Silver E., Waternberg N. et al. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab* 2005;84:127–36.
38. Matthews P.M., Andermann F., Silver K. et al. Proton MR spectroscopy characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies. *Neurology* 1993;43:2484–90.
39. Yonemura K., Hasegawa Y., Kimura K. et al. Diffusion-weighted imaging in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *AJNR* 2001;22:269–72.
40. Dickerson B.C., Holtzman D., Grant E. et al. Case 36-2005: a 61-year-old woman with seizure, disturbed gait, and altered mental status. *NEJM* 2005;353:2271–80.
41. Shoffner J.M. Mitochondrial myopathy diagnosis. *Neurol Clin* 2000;18:105–23.
42. 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 Neuroophthalmol* 2006;26:251–6.
43. Jian-Ren L. Precipitation of stroke-like event by chickenpox in a child with MELAS syndrome. *Neurol India* 2005;53:323–5.
44. Mizrachi I.B., Gomez-Hassan D., Blaivas M. et al. Pitfalls in the diagnosis of mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neuroophthalmol* 2006;26:38–43.
45. Ohshita T., Oka M., Imon Y. et al. Serial diffusion-weighted imaging in MELAS. *Neuroradiology* 2000;42:651–6.
46. Oppenheim C., Galanaud D., Samson Y. et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:248–50.
47. Wang X.Y., Noguchi K., Takashima S. et al. Serial diffusion-weighted imaging in a patient with MELAS and presumed cytotoxic oedema. *Neuroradiology* 2003;45:640–3.
48. Sparaco M., Bonilla E., Di Mauro S. et al. Neuropathology of mitochondrial encephalomyopathies due to mitochondrial DNA defects. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:1–10.
49. Yoneda M., Maeda M., Kimura H. et al. Vasogenic edema on MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology* 1999;53:2182–4.
49. Sue C.M., Crimmins D.S., Soo Y.S. et al. Neuroradiological features of six kindreds with MELAS tRNA(Leu) A2343G point mutation: implications for pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:233–40.
50. Betts J., Jaros E., Perry R.H. et al. Molecular neuropathology of MELAS: level of heteroplasmy in individual neurones and evidence of extensive vascular involvement. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:359–73.
51. Князев Ю.А., Краснополяская К.Д., Мытникова Е.А. и др. Митохондриальные болезни. *Вест ПАМН* 2000;7:46.
52. Наследственные болезни нервной системы. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина. М., 1998;346–471.
53. 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.
54. Iizuka T., Sakai F., Kan S. et al. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology* 2003;61:1238–44.
55. Karppa M., Syrjala P., Tolonen U. et al. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A. *J Neurol* 2003;250:216–21.
56. Suzuki T., Fujino T., Sugiyama M. et al. A case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38:109–14.
57. Molnar M.J., Perenyi J., Siska E. et al. The typical MERRF (A8344G) mutation of the mitochondrial DNA associated with depressive mood disorders. *J Neurol* 2009;256:264–5.
58. Hirano M., DiMauro S. Clinical features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. In: R.J.M. Lane (ed) *Handbook of Muscle Disease*. New York: Marcel Dekker, 1996;479–504.
59. Ito S., Shirai W., Asahina M. et al. Clinical and brain MR imaging features focusing on the brain stem and cerebellum in patients with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers due to mitochondrial A8344G mutation. *AJNR* 2008;29:392–5.
60. Orcesi S., Gorni K., Termine C. et al. Bilateral putaminal necrosis associated with the mitochondrial DNA A8344G myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF) mutation: an infantile case. *J Child Neurol* 2006;21:79–82.
61. Mancuso M., Petrozzi L., Filosto M. et al. MERRF syndrome without ragged-red fibers: the need for molecular diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:1058–60.
62. Kearns T., Sayre G. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958;60:280–9.
63. Boles R.G., Roe T., Senadheera D. et al. Mitochondrial DNA deletion with Kearns–Sayre syndrome in a child with Addison disease. *Eur J Pediatr* 1998;157(8):643–7.
64. Degoul F., Nelson I., Lestienne P. et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns–Sayre syndrome and ocular myopathies: genetic, biochemical and morphological studies. *J Neurol Sci* 1991;101:168–77.
65. Mohri I., Taniike M., Fujimura T. et al. 1998 Kearns–Sayre syndrome showing a con-

- stant proportion of deleted mitochondrial DNA in blood cells during 6 years of follow-up. J Neurol Sci 1998;158(1):106–9.
66. Kakura H., Tachibana Y., Nakamura K. et al. Mitochondrial encephalomyopathy (Kearns-Sayre syndrome) with complete atrioventricular block: a case report. Jpn Circ J 1998;62(8):623–5.
67. Lamont P.J., Surtees R., Woodward C.E. et al. Clinical and laboratory findings in referrals for mitochondrial DNA analysis. Dis Child 1998;79(1):22–7.
68. Porteous W.K., James A.M., Sheard P.W. et al. Bioenergetic consequences of accumulating the common 4977-bp mitochondrial DNA deletion. Eur J Biochem 1998;257(1):192–201.
69. Wilichowski E., Korenke G.C., Ruitenbeek W. et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and altered respiratory chain function in a patient with Kearns-Sayre. MELAS overlap syndrome and A3243G mtDNA mutation. J Neurol Sci 1998;157(2):206–13.
70. Olson W., Engel W., Walsh G. et al. Oculocraniosomatic neuromuscular diseases ragged-red fibers. Arch Neurol 1972;26:193–211.
71. Molnar M., Neudecker S., Schroder J.M. Increase of mitochondria in vasa nervorum of cases with mitochondrial myopathy, Kearns-Sayre syndrome, progressive external ophthalmoplegia and MELAS. Neuropathol Appl Neurobiol 1995;21(5):432–9.
72. Белоконов Н.А., Клембовский А.И., Брыдун А.В. и др. Мультисистемная митохондриальная патология у детей. Вopr oхp мат 1988;7:84–8.
73. Artuch R., Pavia C., Playan A. et al. Multiple endocrine involvement in two pediatric patients with Kearns-Sayre syndrome. Horm Res 1998;50(2):99–104.
74. Consalvo D., Villegas F., Villa A.M. et al. Severe cardiac failure in Kearns-Sayre syndrome. Medicina 1997;57(1):67–71.
75. Di Mauro S., Tonin P., Servidei S. Metabolic myopathies. In: Handbook of Clinical Neurology. New York, NY: Elsevier Science Publishers BV. 1992;62:479–523.
76. Fromenty B., Carrozzo R., Shanske S. et al. High proportions of mtDNA duplications in patients with Kearns-Sayre syndrome occur in the heart. Am J Med Genet 1997;71(4):443–52.
77. Lewy P., Leroy G., Haiat R. et al. Kearns-Sayre syndrome. A rare indication for prophylactic cardiac pacing. Arch Mal Coeur Vaiss 1997;90(1):93–7.
78. Muller-Hocker J., Seibel P., Schneiderbanger K. et al. In situ hybridization of mitochondrial DNA in the heart of a patient with Kearns-Sayre syndrome and dilatative cardiomyopathy. Hum Pathol 1992;23(12):1431–7.
79. Rowland L.P., Blake D.M., Hirano M. et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. Rev Neurol 1991;147:467–73.
81. Мальберг С.А., Маслова О.И., Ширетова Д.Ч. и др. Синдром Кернса-Сейра. Журн неврол и психиатр 1997;97(8):53–7.
80. Tengan C.H., Kiyomoto B.H., Rocha M.S. et al. Mitochondrial encephalomyopathy and hypoparathyroidism associated with a duplication and a deletion of mitochondrial deoxyribonucleic acid. J Clin Endocr Metab 1998;83(1):125–9.
82. Kim S.H., Chi J.G. Characterization of a mitochondrial DNA deletion in patients with mitochondrial myopathy. Mol Cells 1997;7(6):726–9.
83. Naranjo I.C., Donderis M.A.C., Beolod V.L. et al. Reversible ischemic neurologic deficit in a patient with the Kearns-Sayre syndrome. Stroke 1988;19:533.
84. Kosinski C., Mull M., Lethen H. et al. Evidence for cardioembolic stroke in a case of Kearns-Sayre syndrome. Stroke 1995;26:1950–2.
85. Chu B.C., Terae S., Takahashi C. et al. MRI of the brain in the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. Neuroradiology 1999;41:759–64.
86. Crimi M., Galbiati S., Moroni I. et al. A missense mutation in the mitochondrial ND5 gene associated with a Leigh-MELAS overlap syndrome. Neurology 2003;60:1857–61.
87. Melone M.A., Tessa A., Pettrini S. et al. Revelation of a new mitochondrial DNA mutation (G12147A) in a MELAS/MERRF phenotype. Arch Neurol 2004;61:269–72.
88. Nishigaki Y., Tadesse S., Bonilla E. et al. A novel mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation in a patient with features of MERRF and Kearns-Sayre syndrome. Neuromuscul Disord 2003;13:334–40.
89. Иллариошкин С.Н. Первичная и вторичная митохондриальная недостаточность в неврологии и подходы к ее коррекции. Cons Med 2007;9(8):107–8.
90. Калашникова Л.А. Ишемический инсульт в молодом возрасте. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». М., 2008.
91. Seki A., Nishino I., Goto Y. et al. Mitochondrial encephalomyopathy with 15915 mutation: clinical report. Pediatr Neurol 1997;17:161–4.

С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Возможности агониста дофаминовых рецепторов прамипексола в лечении пациентов с болезнью Паркинсона

Ведущей стратегией фармакотерапии болезни Паркинсона (БП) остается дофаминергическая стимуляция с помощью препаратов леводопы (биологического предшественника дофамина) и агонистов дофаминовых рецепторов (АДР). Длительное применение леводопы чревато развитием характерных флуктуаций симптомов и лекарственных дискинезий, поэтому в ряде случаев паркинсонизма, особенно у пациентов молодого возраста, АДР являются препаратами выбора и могут применяться как изолированно, так и в составе комбинированной терапии. Одним из наиболее эффективных представителей АДР неэрголиновой природы, имеющих обширную доказательную базу, является прамипексол (мирапекс).

В статье подробно анализируются разнонаправленные свойства прамипексола, его влияние на двигательные (в том числе тремор) и не двигательные (депрессия) проявления БП, обсуждается возможное нейропротективное действие препарата. Отдельно рассмотрен потенциал новой уникальной формы прамипексола с контролируемым высвобождением и 24-часовым действием: применение препарата значительно сокращает период титрации дозы и повышает комплаентность больных.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, лечение, агонисты дофаминовых рецепторов, прамипексол.

Контакты: Сергей Николаевич Иллариошкин snillario@gmail.com