

Полиморфизм клинических проявлений прогрессирующей митохондриальной энцефаломиопатии, ассоциированной с мутацией гена POLG1

М.И. Яблонская, Е.А. Николаева, П.А. Шаталов, М.Н. Харабадзе

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Polymorphism of the clinical manifestations of progressive mitochondrial encephalomyopathy associated with POLG1 gene mutation

M.I. Yablonskaya, E.A. Nikolaeva, P.A. Shatalov, M.N. Kharabadze

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Распространенной причиной митохондриальных болезней являются мутации в гене POLG1, кодирующем каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы гамма, отвечающей за репликацию и репарацию митохондриальной ДНК. Заболевания, ассоциированные с дефектами гена POLG1, характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом и могут напоминать отдельные митохондриальные синдромы, а также другие болезни наследственной и ненаследственной природы, что создает трудности диагностики. Другая характерная особенность заключается в разнообразии фенотипических проявлений у разных больных, имеющих одну и ту же мутацию в гене POLG1. В статье представлено описание митохондриальной энцефаломиопатии, обусловленной гомозиготной мутацией в гене полимеразы гамма (POLG1, p.L304R), с разными клиническими проявлениями и неблагоприятным исходом у больных из двух разных семей.

Ключевые слова: дети, митохондриальные болезни, энцефаломиопатия, синдром MELAS, ДНК-полимераза гамма, ген POLG1, мутация p.L304R, клинический полиморфизм.

The common cause of mitochondrial diseases is mutations in the POLG1 gene encoding the catalytic subunit of DNA-polymerase gamma that is responsible for the replication and repair of mitochondrial DNA. Diseases associated with POLG1 gene defects are characterized by obvious clinical polymorphism and may resemble some mitochondrial syndromes and other hereditary and nonhereditary diseases, which gives rise to diagnostic difficulties. Another characteristic feature is that phenotypic manifestations are of diversity in various patients having the same mutation in the POLG1 gene. The paper describes mitochondrial encephalomyopathy, caused by homozygous mutation in the polymerase gamma (POLG1, p.L304R), with different clinical manifestations and a poor outcome in patients from two different families.

Key words: children, mitochondrial diseases, encephalomyopathy, MELAS syndrome, DNA-polymerase gamma, POLG1 gene, p.L304R mutation, clinical polymorphism.

Митохондриальные заболевания представляют собой обширную гетерогенную группу наследственных болезней, которые в настоящее время считаются самой частой причиной нейроразстройств в детском возрасте [1]. Тяжесть течения, инвалидизация и высокая смертность у данной категории больных привлекают к себе внимание специалистов и заставляют искать пути ранней диагностики и способы лечения этих болезней. Несмотря на выраженный клинический полиморфизм, существует ряд признаков, по которым можно

заподозрить заболевание митохондриальной природы: прогрессирующий характер течения, поражение нескольких систем органов с преимущественным вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы, мышц, сердечно-сосудистой и эндокринной систем; частыми признаками служат двусторонний наружный офтальмопарез и птоз, полинейропатические проявления, инсультоподобные эпизоды и судороги, резистентные к медикаментозной терапии [1–3].

Мутации в гене POLG1, кодирующем каталитическую субъединицу белка ДНК-полимеразы гамма (Pol-γ), являются наиболее частыми причинами митохондриальных болезней у детей и взрослых [4]. Спектр симптомов, которые могут наблюдаться у больных с дефектом гена POLG1, очень широк и разнообразен; могут поражаться практически все системы органов, но преимущественно страдают нервная система, скелетные мышцы и печень [5]. Известно, что одни и те же мутации в гене POLG1 в разных семьях могут приводить к развитию различных клинических вариантов POLG-синдромов, которые в большинстве случаев наследуются аутосомно-рецессивно [6].

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 3:51–57

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-51-57

Адрес для корреспонденции: Яблонская Мария Игоревна – к.м.н., ст. н. сотр. отдела психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., гл. н. сотр. того же отдела Шаталов Петр Алексеевич – к.б.н., н. сотр. научно-исследовательской лаборатории общей патологии

Харабадзе Малвина Нодариевна – к.м.н., зав. отделением наследственных и врожденных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В качестве иллюстрации приводим истории болезни двух пациентов из не родственных друг другу семей с клинически различными формами митохондриального заболевания, обусловленными одинаковой мутацией в гене *POLG1* (p.L304R).

Наблюдение 1.

Ребенок С., девочка 11 лет, находилась в отделении наследственных и врожденных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики у детей в мае–июне 2011 г. В родословной случай спорадический, родители пробанда не состоят в кровном родстве. Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности с благоприятным течением, первых физиологичных родов в срок, с массой тела 3600 г, длиной 51 см. Период новорожденности и раннее психомоторное развитие протекали без отклонений от нормы.

С 5-летнего возраста мать стала отмечать у девочки мышечную слабость, непереносимость физической нагрузки. С этого же времени у ребенка появились миоклонические абсансы, эпилептические приступы, сопровождавшиеся падением, нарушением координации. К врачу обратились через 2 года от начала клинических проявлений. Была назначена противосудорожная терапия, приступы временно купировались. В возрасте 8,5 лет впервые возник инсультоподобный эпизод с гемипарезом в левых конечностях, который постепенно восстановился. В 9 лет перенесла эпилептический статус. Через 1,5 года вновь произошел инсультоподобный эпизод с гемипарезом в правых конечностях, который сопровождался миоклоническими судорогами. С этого времени и до момента госпитализации в отделение эпизоды миоклонических судорог возникали с периодичностью 1 раз в месяц, несмотря на проводимую терапию антиконвульсантами.

При поступлении в отделение состояние ребенка расценивалось как средней степени тяжести по основному заболеванию, самочувствие было удовлетворительным. Физическое развитие среднее, с избытком массы тела по отношению к росту, рост 140 см (25–75-й перцентиль), масса 40 кг (75–90-й перцентиль). Кожные покровы обычной окраски. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Стул со склонностью к запорам, мочеиспускание в норме. В неврологическом статусе отмечался частичный проз верхних век, симметричный, в сочетании с ограничением движения глазных яблок в стороны, вверх и вниз. Определялась умеренная диффузная мышечная гипотония, на фоне которой выявлялись признаки правостороннего центрального гемипареза. Сухожильные рефлексы невысокие, D=S, вызывался рефлекс Бабинского с обеих стоп. Нарушения чув-

ствительности тазовых функций не определялось. Выявлялись признаки негрубой локомоторной атаксии. Уровень психического развития в пределах нижней границы возрастной нормы.

Клинические анализы крови и мочи без патологии.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня аспартатаминотрансферазы до 94 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), креатинфосфокиназы до 663 Е/л (норма 15–190 Е/л); лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 743 Е/л (норма до 450 Е/л); небольшое повышение уровня тиреотропного гормона до 5 нг/мл (норма 0,23–3,4 нг/мл). Толерантность к глюкозе не нарушена. Отмечена гиперлактат- и гиперпируватацидемия на фоне стандартного глюкозотолерантного теста: содержание молочной кислоты составило 2,64 ммоль/л натощак, 4,39 и 3,08 ммоль/л через 1 и 3 ч после нагрузки глюкозой (норма 1–1,7 ммоль/л); содержание пировиноградной кислоты соответственно 0,29, 0,34 и 0,23 ммоль/л (норма 0,05–0,09 ммоль/л). Исследование равновесия кислот и оснований крови выявило дыхательный алкалоз: рН 7,5–7,46–7,49 (норма 7,36–7,42); ВЕ – 2,3 ... – 1,3 ммоль/л (норма 2 ... – 2 ммоль/л). В анализе крови на аминокислоты и ацилкарнитины определялось небольшое повышение уровня глицина до 420,587 ммоль на 1 моль креатинина (норма 138–349 ммоль на 1 моль креатинина).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и почек получены следующие данные. Размеры печени не увеличены, эхогенность паренхимы несколько повышена, структура однородна, сосуды и протоки не расширены. Стойкая S-образная деформация и увеличение желчного пузыря. Поджелудочная железа: размеры не увеличены, контур ровный, эхогенность несколько повышена, эхоструктура диффузно неоднородная. Селезенка без патологии. Почки расположены в типичном месте, размеры и подвижность в пределах нормы, паренхима обычной эхогенности, дифференцирована недостаточно четко, не утолщена. Заключение: диффузные изменения паренхимы печени; аномалия формы, увеличение желчного пузыря; диффузные изменения поджелудочной железы; недостаточно четкая дифференцировка паренхимы почек.

Показатели ЭКГ, эхокардиограммы – в пределах нормы.

На электроэнцефалограмме в фоновой записи регистрировалась фокальная эпилептиформная активность с мигрирующими очагами, с тенденцией к генерализации, дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга, периодическое замедление корковой ритмики. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: картина соответствует мультифокальному ишемическому инсульту в лобных и затылочных долях (см. рисунок).

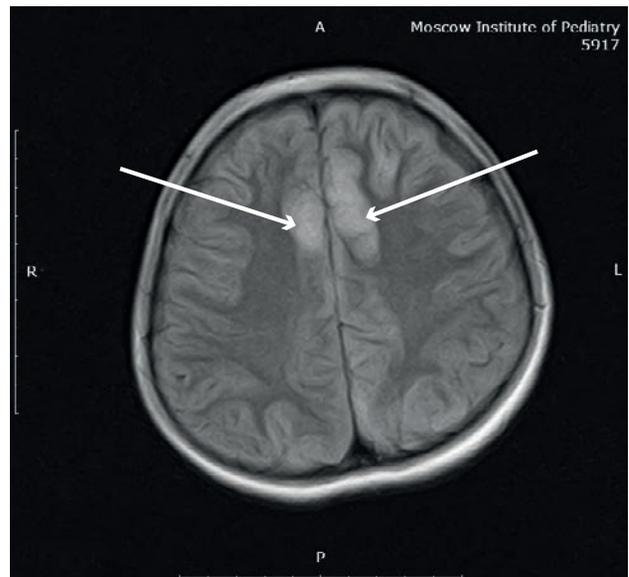
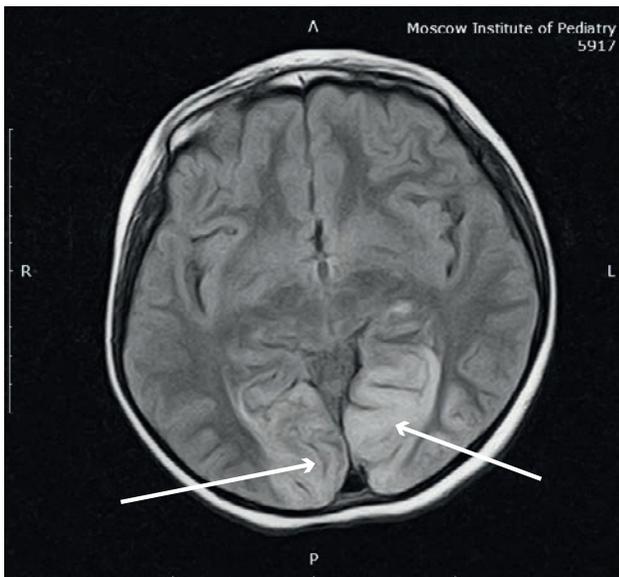


Рис. МРТ головного мозга больной С., аксиальная проекция, режим FLAIR. МР-картина мультифокального ишемического инсульта в затылочных (а) и лобных (б) долях больших полушарий головного мозга (участки измененного МР-сигнала указаны стрелками).

На основании совокупности данных анамнеза, клинических проявлений и результатов обследования у ребенка был в первую очередь заподозрен митохондриальный синдром MELAS¹. В отделении девочка получала препараты карнитина, нейромультивит, коэнзим Q₁₀, цитохром С, начата терапия L-аргинином. На фоне лечения временно отмечена некоторая положительная динамика в виде увеличения общей активности, уменьшения слабости. Эпилептологом рекомендовано постепенное снижение дозы депакина, включение в схему лечения кеппры, а затем паглюферала.

На 5-е сутки пребывания в отделении появились жалобы на головную боль, затем возникли миоклонические судороги, которые приняли течение эпилептического статуса, девочка была переведена в отделение реанимации. Получала повторные инъекции реланиума, лазикс, однократно вводился дексаметазон. На фоне положительной динамики и купирования судорог через сутки была переведена обратно в отделение. В течение 15 дней отмечалась выраженная слабость, не могла стоять без поддержки, однако судорог не наблюдалось, аппетит был нормальным. Через 15 дней возобновились миоклонические приступы, которые быстро приняли характер эпилептического статуса. Ребенок был переведен в отделение реанимации, где находился в течение 8 дней. Несмотря на интенсивную противосудорожную терапию, сохранялись постоянные миоклонии, загруженность до сопорозного состояния; по внутренним органам отрицательной динамики не отмечалось. Решением консилиума и по просьбе матери девочка была транс-

портирована в сопровождении медицинского персонала до места проживания. Через месяц в больнице по месту жительства девочка умерла.

Результат молекулярно-генетического исследования, проведенного в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра: мутаций митохондриальной ДНК, характерных для синдрома MELAS, не выявлено. В лаборатории было проведено прямое автоматическое секвенирование гена *POLG1*, кодирующего фермент ДНК-полимеразу гамма. Выявлена мутация p.L304R (замена лейцина на аргинин в положении 304 в молекуле белка) в гомозиготном состоянии. Данная мутация ранее была описана в литературе и зарегистрирована в базах данных как патогенная [4, 7-9]. Таким образом, был сформулирован клинический диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия, обусловленная дефицитом ДНК-полимеразы гамма: тяжелая миоклонус-эпилепсия в сочетании с синдромом MELAS, двусторонняя наружная офтальмоплегия.

Наблюдение 2.

Ребенок А., мальчик, наблюдался в отделении наследственных и врожденных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики у детей с 9-летнего возраста. В родословной случай спорадический, родители ребенка не состоят в кровном родстве. Мальчик родился от второй беременности, протекавшей без особенностей, вторых физиологических родов в срок. Раннее психомоторное развитие в пределах нормы.

В возрасте 7 лет у ребенка появился двусторонний птоз век, ограничение подвижности глазных яблок, стал жаловаться на незначительную утомляемость при физической нагрузке. С 8 лет отмечены нару-

¹ Митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные эпизоды.

шение походки, атактические проявления. По совокупности клинических проявлений был заподозрен синдром Кернса—Сейра. Микроскопическое исследование биоптата скелетной мышцы выявило выраженные гистоферментохимические признаки митохондриальных нарушений. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра ДНК-исследование лимфоцитов крови, биоптата скелетной мышцы, лимфоцитов осадка мочи не выявило крупной делеции del 4977 митохондриальной ДНК, характерной для синдрома Кернса—Сейра. Таким образом, данное заболевание было исключено.

Мальчик получал курсы терапии препаратами карнитина, коэнзима Q_{10} , нейромультивит, нейрометаболические лекарственные средства. За пять лет наблюдения отмечено постепенное ухудшение состояния больного в виде прогрессирования мышечной слабости и офтальмопареза, усугубления дефицита массы тела, ухудшения переносимости физической нагрузки, появления признаков полинейропатии, бульбарного синдрома.

При последней госпитализации в возрасте 14 лет состояние больного тяжелое по совокупности клинических признаков. Физическое развитие среднее, дисгармоничное: рост 165 см (50–75-й перцентиль), выраженный дефицит массы тела 35 кг (<3-го перцентилья по росту), окружность головы 56 см (75–90-й перцентиль). Кожные покровы бледные. Грудная клетка бочкообразной формы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тона ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. В неврологическом статусе: выраженный симметричный птоз век, офтальмоплегия — возможны только незначительные движения глаз по горизонтали и по вертикали вниз, голос тихий, слабый. Имеется слабость мимической мускулатуры, жевательных мышц, бульбарных мышц (трудности при глотании), плохо удерживает голову в вертикальном положении. Появилась гиперсаливация. В двигательной сфере отмечена выраженная гипотрофия и гипотония мышц, особенно осевой мускулатуры и проксимальных мышц конечностей. Имеется ограничение ладонного сгибания кистей, незначительное ограничение тыльного сгибания стоп. Сухожильные рефлексы не вызываются. Слабоположительный рефлекс Бабинского с обеих сторон. Мышечная сила снижена до 2 баллов. Невозможна ходьба на пятках, при ходьбе отмечается ступажа. Не может поднять руки выше горизонтального уровня, не удерживает предметы в руках. С трудом передвигается в пределах отделения. Садится и обслуживает себя при помощи взрослого. Выявляется снижение поверхностной чувствительности по полинейропатическому типу в дистальных отделах конечностей от уровня локтевых и коленных суставов

по типу гольф и высоких перчаток. Психическое развитие соответствует нижней границе нормы. Мальчик быстро истощается, снижена общая активность. Отмечается скопление слизи в верхних дыхательных путях.

Клинический анализ крови и мочи без патологии.

В биохимическом анализе крови — повышение уровня ЛДГ до 619 Е/л (норма до 450 Е/л), умеренная гиперлактатацидемия натощак до 2,71 ммоль/л (норма 1–1,7 ммоль/л). Показатели кислотно-основного состояния крови в пределах нормы.

По данным ЭКГ определяется умеренная синусовая брадиаритмия, частота сердечных сокращений 55–67 в минуту. S-тип ЭКГ. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации в миокарде задней стенки левого желудочка (снижение зубца T в отведениях III, aVF). Эхокардиограмма: минимальная дилатация левого и правого желудочков; пролапс митрального и трикуспидального клапанов. Электроэнцефалограмма: замедление альфа-ритма; эпилептиформной активности не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости и почек: незначительное увеличение размеров печени, повышение эхогенности портальных трактов; увеличение желчного пузыря; диффузные изменения поджелудочной железы. При исследовании функции дыхания нарушений во время сна не выявлено. Средняя сатурация 96,7%. Консультация пульмонолога: нарушение дренажной функции легких, обусловленное выраженной миопатией, рекомендованы постоянные ингаляции муколитиков.

МРТ головного мозга: без патологии.

В отделении получал энерготропную терапию (парентеральное введение препаратов карнитина, коэнзим Q_{10} , нейромультивит), диетический продукт ликвиджен в связи с выраженным дефицитом массы тела.

На основании совокупности данных анамнеза, динамики клинических проявлений, особенностей неврологического статуса дифференциальный диагноз проводился между митохондриальной энцефаломиопатией, обусловленной мутациями митохондриальной ДНК, и вариантом дефицита ДНК-полимеразы гамма (Pol-γ).

При проведении ДНК-диагностики методом клинического экзомного секвенирования в лаборатории Генотек была выявлена мутация p.L304R в гене *POLG1* в гомозиготном состоянии, приведшая к замене лейцина на аргинин в положении 304 в молекуле белка. Таким образом, был сформулирован клинический диагноз: митохондриальная энцефаломиопатия, обусловленная дефицитом ДНК-полимеразы гамма: тяжелая миопатия с кахексией, двусторонняя наружная офтальмоплегия, атаксия, полинейропатия.

В возрасте 15 лет по месту жительства мальчик заболел респираторной вирусной инфекцией,

состояние ребенка резко ухудшилось, на фоне нарастания дыхательной недостаточности и бульбарных расстройств наступила смерть.

Обсуждение и заключение

Фермент ДНК-полимераза гамма (Pol- γ) является единственной ДНК-полимеразой у млекопитающих, которая отвечает и за репликацию, и за репарацию митохондриальной ДНК. Этот белок кодируется ядерными генами и представляет собой гетеротример, состоящий из каталитической субъединицы, кодируемой геном *POLG1*, и гомодимера из двух дополнительных идентичных субъединиц, кодируемых геном *POLG2* [10]. Патогенные мутации *POLG1* могут нарушать экзонуклеазную активность каталитической субъединицы белка Pol- γ , что ведет к образованию делеций и деплеции (уменьшению числа копий, истощению) митохондриальной ДНК, а это, в свою очередь, приводит к снижению продукции АТФ и развитию митохондриальной патологии [7].

POLG1 — один из наиболее важных генов, связанных с митохондриальными заболеваниями человека; считается, что патогенные мутации данного гена могут обуславливать до 25% случаев митохондриальных болезней [6]. Обращает внимание выраженный клинический полиморфизм заболеваний, ассоциированных с дефектами гена *POLG1*. Перечень фенотипических проявлений митохондриальной патологии, связанной с мутациями *POLG1*, включает в себя: синдром Альперса—Хутенлочера (задержка/регресс психомоторного развития, эпилепсия, резистентная к антиконвульсантам, поражение печени); аутосомно-рецессивную и аутосомно-доминантную формы прогрессирующей наружной офтальмоплегии (PEO); миоклонус-эпилепсию, миопатию и сенсорную атаксию (MEMSA); спектр атаксии-нейропатии (ANS); сенсорную атактическую нейропатию, дизартрию и офтальмоплегию (SANDO); митохондриальную энцефаломиопатию, лактат-ацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS); сенсорную и мозжечковую атаксию; нейропатию; фокальную и генерализованную эпилепсию; дистальную миопатию; болезнь Паркинсона; заболевание печени; преждевременную недостаточность функции яичников [4, 10–18]. В настоящее время считается, что перечисленные синдромы не являются строго очерченными отдельными нозологическими единицами, а скорее представляют собой спектр частично перекрывающихся между собой клинических признаков в различном их сочетании [17].

Еще одна особенность синдромов, обусловленных дефектами гена *POLG1*, — разнообразие фенотипических проявлений у разных больных, имеющих одну и ту же мутацию [7, 17]. Иллюстрацией этой особенности служат приведенные клинические наблюдения (см. таблицу). Так, у наших пациентов с одинаковой мутацией p.L304R имелись различия начальных проявлений и характера течения заболевания.

Выявленные у детей симптомокомплексы можно охарактеризовать по-разному. У ребенка С. определялась тяжелая миоклонус-эпилепсия в сочетании с синдромом MELAS, двусторонней наружной офтальмоплегией и гепатопатией. При обследовании этой девочки, в первую очередь, проводили дифференциальный диагноз с классическим синдромом MELAS. Клинические проявления больного А. включали двустороннюю наружную офтальмоплегию, атаксию, тяжелую миопатию с кахексией, полинейропатию, гепатопатию. Клинический фенотип этого ребенка требовал прежде всего исключения синдрома Кернса—Сейра.

Многие авторы, изучающие митохондриальные заболевания, обращают внимание на большое сходство симптомокомплексов, обусловленных разными энзимными и генными дефектами [19, 20]. Противоположное явление — разнообразие формирующихся клинических синдромов (даже у членов одной семьи) — характерно для дефектов митохондриальной ДНК. Механизм выраженного полиморфизма клинических вариантов ядерно-наследуемых *POLG*-синдромов остается до сих пор невыясненным. Для объяснения клинической вариабельности проводился ряд исследований.

Так, с целью установления генотип-фенотипических корреляций Farnum и соавт. [21] разработали протокол картирования патогенных мутаций в гене *POLG1* человека в соответствии с функциональными кластерами каталитической субъединицы белка Pol- γ . Авторы распределили 136 известных мутаций на пять кластеров и определили сегменты первичной последовательности ДНК, которые могут быть использованы для очерчивания границы каждого кластера. Установлено, что компаундные гетерозиготные мутации, принадлежащие различным кластерам, клинически проявляются более тяжело, с более ранней манифестацией, в то время как две мутации из одного кластера встречаются реже и обычно связаны с менее тяжелыми и более поздно манифестирующими синдромами дефицита ДНК-полимеразы гамма. Авторы также показали, что существуют специфические комбинации кластеров, которые являются более «тяжелыми» и наиболее вероятно проявятся в раннем возрасте. Кластерный метод был рекомендован как инструмент для предсказания степени патогенности и фенотипа заболевания, обусловленного новыми мутациями в гене *POLG1* [21]. Однако V. Neeve и соавт., изучая фенотипическую вариабельность гомозиготной мутации p.Ala467Thr в гене *POLG1*, пришли к заключению, что на фенотип заболевания большее влияние оказывает не локализация мутации в гене, а гаплотип митохондриальной ДНК, а также эпигенетические факторы и факторы окружающей среды [6]. Скорее всего, правы и те и другие исследователи, так как фермент ДНК-полимераза гамма участвует во взаимодействии двух геномов — ядерного и митохондриального.

В заключение необходимо отметить, что пока не существует специфического эффективного лечения патологических состояний, обусловленных дефектами в гене *POLG1*, мутации в котором являются частой причиной митохондриальных заболеваний. Однако в литературе имеются сведения об эффективности кетогенной диеты при судорогах у такого больного [22]. В то же время известно, что терапия препаратами вальпроевой

кислоты провоцирует развитие гепатотоксичности и ведет к прогрессированию судорожного синдрома у пациентов с мутациями гена *POLG1*. Таким образом, важна ранняя диагностика и уточнение генетического дефекта для коррекции терапии, осуществления медико-генетического консультирования семей, имеющих больного ребенка, и пренатальной диагностики при последующих беременностях у матери.

Таблица. Сравнительный анализ клинических проявлений и результатов лабораторного исследования у двух не родственных пациентов, имевших одинаковую мутацию в гене *POLG1* (р.L304R в гомозиготном состоянии)

Характеристика клинического фенотипа	Пациенты	
	больная С.	больной Ц.
Сроки манифестации заболевания	5 лет	7 лет
Начальные клинические проявления	Мышечная слабость, непереносимость физической нагрузки, эпилептические приступы	Птоз век, офтальмопарез, снижение переносимости физической нагрузки
Клинические признаки в развернутой стадии заболевания		
Миопатический синдром	+	+ (преимущественное поражение осевой мускулатуры, бульбарных мышц и проксимальных мышц конечностей)
Двусторонний птоз и офтальмопарез	+	+
Атаксия	+	+
Эпилептические приступы	+ (миоклонии, миоклонические абсансы, тонико-клонические судороги, эпизоды эпилептических статусов)	
Инсультоподобные эпизоды	+	-
Снижение сухожильных рефлексов	+	+
Гемипарез	+	-
Пирамидные симптомы	+	+
Полинейропатия	-	+
Результаты параклинического и лабораторного исследования		
Изменения печени по данным УЗИ	+ (повышение эхогенности паренхимы печени)	+ (небольшое увеличение размеров печени, повышение эхогенности портальных трактов)
Повышение показателей трансаминаз в крови	+ (аспартатаминотрансфераза)	
Повышение уровня молочной кислоты в крови	+	+ (только натощак)
Повышение уровня пировиноградной кислоты в крови	+	-
Эпилептиформная активность на ЭЭГ	+ (мультифокальная)	
Изменения на МРТ головного мозга	+ (признаки перенесенных мультифокальных ишемических инсультов в лобных и затылочных долях больших полушарий)	
Возраст летального исхода	11 лет	14 лет

Примечание. + наличие признака; – отсутствие признака.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics* 2007; 120: 6: 1326–1333.
2. Poole O.V., Hanna M.G., Pitceathly R.D. Mitochondrial disorders: disease mechanisms and therapeutic approaches. *Discov Med* 2015; 20: 111: 325–331.
3. Martikainen M.H., Chinnery P.F. Mitochondrial disease: mimics and Chameleons. *Pract Neurol* 2015; 15: 6: 424–435. doi:10.1136/practneurol-2015-001191.
4. Tang S., Wang J., Lee N.C. et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: an ever expanding molecular and clinical spectrum. *J Med Genet* 2011; 48: 10: 669–681. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100222.
5. Ashley N., O'Rourke A., Smith C. et al. Depletion of mitochondrial DNA in fibroblast cultures from patients with POLG1 mutations is a consequence of catalytic mutations. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 16: 2496–2506. doi:10.1093/hmg/ddn150.
6. Neeve V.C.M., Samuels J., Bindoff L.A. et al. What is influencing the phenotype of the common homozygous polymerase- γ mutation p.Ala467Thr? *Brain* 2012. 135: 12: 3614–3626. doi:10.1093/brain/aws298.
7. Macao B., Uhler J.P., Siibak T. et al. The exonuclease activity of DNA polymerase γ is required for ligation during mitochondrial DNA replication. *Nat Commun* 2015. 6: 7303. Published online 2015 Jun 22. doi:10.1038/ncomms8303
8. Stump J.D., Saneto R.P., Copeland W.C. Clinical and Molecular Features of POLG-Related Mitochondrial Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: 4: a011395. doi:10.1101/cshperspect.a011395.
9. Human DNA Polymerase gamma Mutation Database <https://tools.niehs.nih.gov/polg/>
10. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г. и др. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимераза гамма. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2012; 57: 4: 2: 51–61. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G. et al. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by polymerase gamma gene mutations. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2012; 57: 4: 2: 51–61.
11. Lamantea E., Tiranti V., Bordini A. et al. Mutations of mitochondrial DNA polymerase gammaA are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 2002; 52: 2: 211–219. doi:10.1002/ana.10278.
12. Horvath R., Hudson G., Ferrari G. et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006; 129: 7: 1674–1684. doi:10.1093/brain/awl088.
13. Luoma P., Melberg A., Rinne J.O. et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet* 2004; 364: 9437: 875–882. doi:10.1016/S0140-6736(04)16983-3.
14. Nguyen K.V., Ostergaard E., Ravn S.H. et al. POLG mutations in Alpers syndrome. *Neurology* 2005; 65: 9: 1493–1495. doi:10.1212/01.wnl.0000182814.55361.70
15. Tzoulis C., Engelsen B.A., Telstad W. et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006; 129: 7: 1685–1692. doi:10.1093/brain/awl097.
16. Hansen N., Zwarg T., Wanke I. et al. MELAS/SANDO overlap syndrome associated with POLG1 mutations. *Neurol Sci* 2012; 33: 1: 209–212. doi:10.1007/s10072-011-0631-3.
17. Pitceathly R.D., Tomlinson S.E., Hargreaves I. et al. Distal myopathy with cachexia: an unrecognized phenotype caused by dominantly-inherited mitochondrial polymerase gamma mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1: 107–110. doi:10.1136/jnnp-2012-303232.
18. Rajakulendran S., Pitceathly R.D.S., Taanman J-W. et al. A Clinical, Neuropathological and Genetic Study of Homozygous A467T POLG-Related Mitochondrial Disease. *PLoS One* 2016; 11: 1: e0145500. doi:10.1371/journal.pone.0145500.
19. Honzik T., Tesarova M., Magner M. et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 749–759.
20. Николаева Е.А., Новиков П.В. Проблема диагностики и дифференциальной диагностики митохондриальных заболеваний у детей. *Педиатрия* 2014; 6: 75–83. (Nikolaeva E.A., Novikov P.V. Problem of diagnostics and differential diagnosis of mitochondrial diseases at children. *Pediatrics* 2014; 6: 75–83.)
21. Farnum G.A., Nurminen A., Kaguni L.S. Mapping 136 pathogenic mutations into functional modules in human DNA polymerase γ establishes predictive genotype–phenotype correlations for the complete spectrum of POLG syndromes. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837: 7: 1113–1121. doi:10.1016/j.bbabi.2014.01.021.
22. Martikainen M.H., Päivärinta M., Jääskeläinen S. et al. Successful treatment of POLG-related mitochondrial epilepsy with antiepileptic drugs and low glycaemic index diet. *Epileptic Disord* 2012; 14: 4: 438–441. Doi:10.1684/epd.2012.0543.

Поступила 09.03.16