

# Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефалопатии. Первое клиническое описание в России

С.А. Курбатов<sup>1,2</sup>, В.П. Федотов<sup>3</sup>, П.Г. Цыганкова<sup>4</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>4</sup>, С.Н. Липовка<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АУЗ ВО «Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 394018, Воронеж, пл. Ленина, 5А;

<sup>2</sup> ООО ДЦ «Диагностика плюс», Воронеж; Россия, 394026, Воронеж, Московский проспект, 11;

<sup>3</sup> БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1»; Россия, 394066, Московский проспект, 151;

<sup>4</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Сергей Александрович Курбатов [kurbatov80@list.ru](mailto:kurbatov80@list.ru)

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (МНГИЭ) – генетически гетерогенная группа редких, неуклонно прогрессирующих аутосомно-рецессивных заболеваний. МНГИЭ вызывается мутациями в генах ядерной ДНК, вторично приводящими к множественным делециям и истощению митохондриальной ДНК. Наиболее частой причиной МНГИЭ являются мутации в гене тимидинфосфорилазы (ТУМР), локусе 22q13. Экспрессия измененного белка ТУМР приводит к поражению тканей в пищеварительной и нервной системе и определяет основные клинические проявления МНГИЭ. Ранняя постановка диагноза и своевременно начатое лечение больных позволяет отсрочить появление летальных осложнений при МНГИЭ. Однако своевременную диагностику МНГИЭ затрудняют выраженный клинический полиморфизм, полисистемный характер нарушений, манифестация с поражения различных органов и систем, протекающих часто схоже с большой группой наследственных и приобретенных заболеваний. Мы представляем подробное описание случая МНГИЭ с новой мутацией с.1001Т>G в гене ТУМР, гипергонадотропным гипогонадизмом, декрементом при ритмической стимуляции, не описанным ранее в литературе, и разбор дифференциальной диагностики МНГИЭ и схожих заболеваний.

**Ключевые слова:** митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия, ген тимидинфосфорилазы, митохондриальная ДНК, декремент М-ответа, лейкоэнцефалопатия, кахексия, синдром истощения митохондриальной ДНК 1-го типа, полинейропатия, гипергонадотропный гипогонадизм

DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54

## Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. First clinical description in Russia

S.A. Kurbatov<sup>1,2</sup>, V.P. Fedotov<sup>3</sup>, P.G. Tsygankova<sup>4</sup>, E.Y. Zakharova<sup>4</sup>, S.N. Lipovka<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Regional Medical Diagnostic Centre, Lenin Square 5a, 394018, Voronezh, Russia

<sup>2</sup> LLT "Diagnostika-plus", Moskovsky Prospect 11, 394026, Voronezh, Russia

<sup>3</sup> Regional Clinical Hospital, Moskovsky Prospect 151, 394066, Voronezh, Russia

<sup>4</sup> Russian Research Center for Medical Genetics RAMNS, Moskvorech'e 1, 115478, Moscow, Russia

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome (MNGIE) is a rare autosomal recessive progressive multisystem disorder. Most of MNGIE is caused by mutations in the gene encoding thymidine phosphorylase (TYMP), locus 22q13. Mitochondrial dysfunction represents multiple deletions and depletion of mtDNA. We present a case of MNGIE with a novel mutation in the position c.1001T>G of TYMP gene, hypergonadotropic hypogonadism, decrement of compound muscle action potential following repetitive nerve stimulation on EMG which was not previously described in literature and differential diagnoses MNGIE with other conditions.

**Key words:** mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome, gene encoding thymidine phosphorylase mtDNA, mitochondrial DNA, decrement of the compound muscle action potential, leukoencephalopathy, cachexia, mitochondrial DNA depletion syndrome 1, polyneuropathy, hypergonadotropic hypogonadism

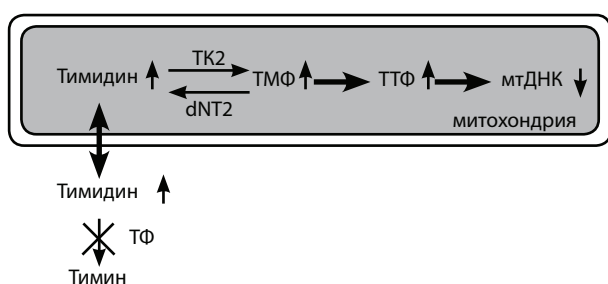
### Введение

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (МНГИЭ) относится к наследственным аутосомно-рецессивным синдромам истощения митохондриальной ДНК (мтДНК), включающим клинически

и генетически гетерогенную группу заболеваний. Причина МНГИЭ – в мутациях ядерной ДНК (ядДНК), приводящих к нарушению межгеномных взаимодействий (ядДНК и мтДНК), следствием которых являются множественные делеции, точковые замены и истощение

мтДНК. Резкое снижение содержания мтДНК приводит к нарушению выработки энергии в пораженных тканях и органах [1–3]. Клинически МНГИЭ проявляется тяжелым нарушением моторики кишечника, кахексией, прогрессирующей нейросенсорной глухотой, полинейропатией, лейкоэнцефалопатией, птозом, офтальмопарезом; характерны дебют до 20 лет и сокращение продолжительности и качества жизни [4, 5].

МНГИЭ в большинстве случаев обусловлены мутациями гена тимидинфосфорилазы (*TYMP*), в локусе 22q13 [5]. Фермент тимидинфосфорилазы (*TYMP*) участвует в нуклеотидном обмене и катализирует превращение тимидина в тимин [6]. У всех больных с фенотипом МНГИЭ и снижением активности фермента *TYMP* в сыворотке крови были установлены мутации в гене *TYMP* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии [7–9]. Van Goethem и соавт. [10] также установили, что мутации в гене *POLG* могут приводить к МНГИЭ без лейкоэнцефалопатии; позднее A. Shaibani и соавт. обнаружили еще 1 ген (*RRM2B*), мутации в котором приводят к похожему фенотипу [11]. Белки *TYMP*, *POLG*, *RRM2B* участвуют в репликации мтДНК и биогенезе нуклеозидных пулов в матрице митохондрий. Нарушается снабжение репликативного аппарата «кирпичиками», из которых строится мтДНК. Нарушение репликации мтДНК приводит к множественным делециям, дупликациям, нуклеотидным заменам, а также резкому уменьшению копий мтДНК (деплеции мтДНК). Механизм поражения мтДНК при мутациях в гене *TYMP* показан на рис. 1 [3, 12].



**Рис. 1.** Схематическое представление митохондриального метаболизма тимидина. Потеря тимидинфосфорилазы (*TYMP*) ведет к увеличенным уровням плазменного тимидина и дезоксиуридина, которые, как предполагают, изменяют биогенез нуклеозидных пулов в матрице митохондрий, что приводит к повреждению митохондриальной ДНК (мтДНК). *TK2* – киназа тимидина, *dNT2* – дезоксицидидиназа, *ТМФ* – монофосфат тимидина, *ТТФ* – трифосфат тимидина

Мы представляем клиническое наблюдение молекулярно-генетически подтвержденной МНГИЭ с разбором дифференциальной диагностики схожих состояний.

### Материалы и методы

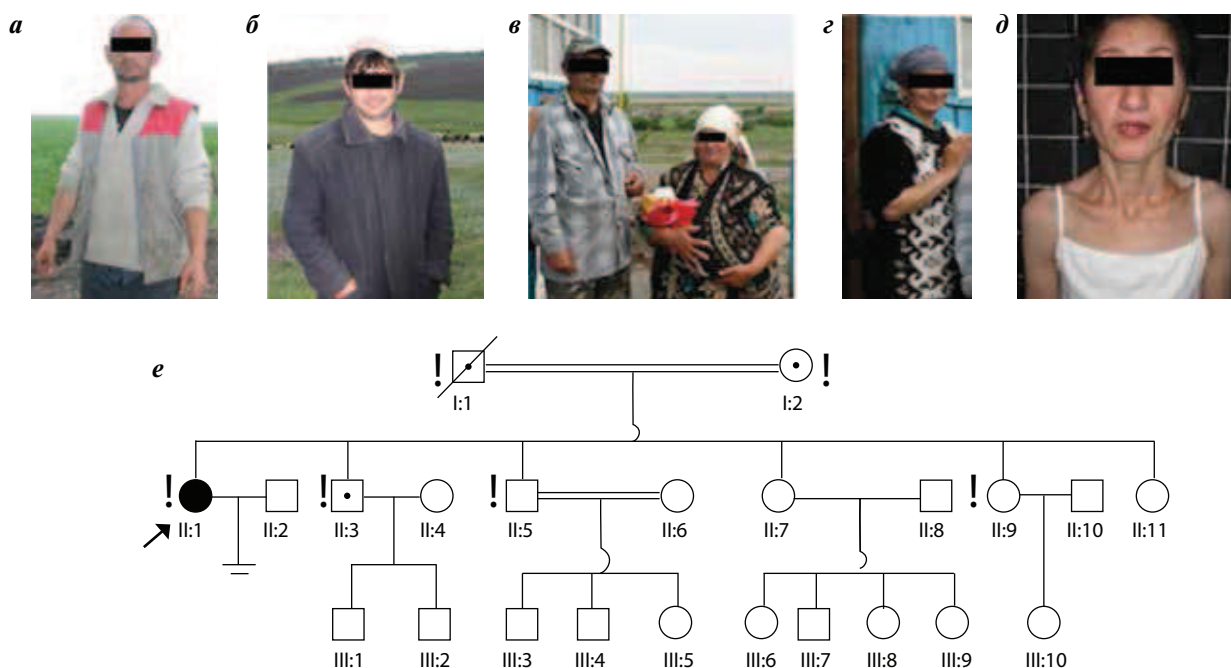
В настоящей статье приводится наблюдение больной К. и ее близких родственников (рис. 2), клиниче-

ски обследованных в Воронежском областном клиническом консультативно-диагностическом центре. Электронейромиографическое (ЭНМГ) исследование проведено в МЦ «Диагностика плюс» на электронейромиографе «МВП-микро» («Нейрософт», Россия). Игольчатая электромиография (ЭМГ) проводилась в исследованных мышцах концентрическим игольчатым электродом. Для набора 20 потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) использовался стандартный MultiMUP-анализ с последующей ручной коррекцией длительности. Рассчитывали средние длительность и амплитуду ПДЕ, число полифазных ПДЕ. При исследовании двигательных и сенсорных волокон оценивали амплитуду М-ответа и потенциал действия нерва соответственно, дистальную латентность, скорость распространения возбуждения (СРВ) по выбранным участкам нерва. С целью выявления декремента амплитуды М-ответа была проведена ритмическая стимуляция *n. ulnaris* (регистрация с *m. abductor digiti minimi*) по стандартному встроенному протоколу исследования нервно-мышечной передачи с пробой тетанизации. Декремент амплитуды и площади М-ответа при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) рассчитывали в процентах. Пациентке с МНГИЭ для выяснения стабильности установленных ЭНМГ-отклонений проводили повторные обследования в 2009, 2010 и 2014 гг. Все расчеты ЭНМГ-исследования осуществляли с использованием встроенных в протокол нормативных таблиц и формул.

Молекулярно-генетическое обследование проведено в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ 6 членам семьи (рис. 2) – больному пробанду с МНГИЭ, ее здоровым родителям, родной сестре и 2 братьям без клинических проявлений (см. рис. 2e). Для выявления мутации был проведен анализ гена *TYMP* методом прямого автоматического секвенирования (AB3130). ДНК из цельной крови пациентов была выделена по стандартному протоколу наборами фирмы IsoGene. Далее была проведена амплификация всех 10 экзонов гена *TYMP* и прилежащих к ним интронных областей.

Представляем собственное наблюдение пациентки К.

**Больная К., 42 лет (II:1).** Впервые консультирована генетиком в 2009 г. (в 37 лет) по направлению невролога с диагнозом: лейкодистрофия (?), миастения (?). Пациентка жаловалась на прогрессирующую глухоту, опущение век, ограничение движения глазных яблок, быструю утомляемость, слабость в кистях, затруднения при подъеме по лестнице, вздутия и урчания в животе, болезненные спазмы передней брюшной стенки до нескольких раз в день, редко тошноту и рвоту, низкую массу тела, сниженный аппетит, аменорею, бесплодие (рис. 3). Необходимо отметить, что за период наблюдения с 2009 по 2014 г. больная в большей степени беспокоилась из-за прогрессирующего снижения слуха и бесплодия, не акцентируя внимание на другие симптомы. Так, до 2006 г. самостоятельно справлялась с домашним хо-



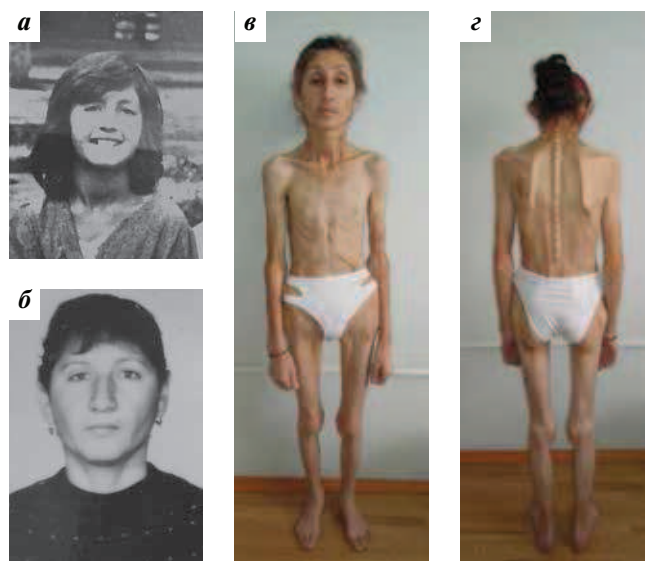
**Рис. 2.** Члены семьи К. и схема родословной: а – брат Д. (II:3), 36 лет, гетерозиготный носитель мутации с. 1001T>G в гене ТУМР; б, г – здоровые брат И. (II:5), 33 лет, и сестра Ш. (II:9), 27 лет; в – отец П. (I:1), 61 года (умер в 65 лет), и мать М. (I:2), 57 лет, в близкородственном браке, оба гетерозиготные носители мутации с. 1001T>G; д – пробанд К. (II:1), 39 лет, с МНГИЭ, мутацией в гомозиготном состоянии; е – родословная семьи К.

Обозначения родословной: «!» – клинически осмотренные и генотипированные члены семьи; закрашенная фигура со стрелкой – больной пробанд с мутацией с. 1001T>G в гене ТУМР в гомозиготном состоянии; незаштрихованные фигуры – здоровые члены родословной; фигуры с точкой внутри – клинически здоровые носители мутации с. 1001T>G в гетерозиготном состоянии; перечеркнутая фигура – умерший член семьи

зайством и могла доить корову, позднее стала замечать слабость в кистях и затруднения при длительной ходьбе. При осмотре в 2009 г. установлена легкая слабость в кистях (кистевым динамометром 24 кг) и ногах в проксимальных отделах (до 4 баллов). В 2014 г. слабость увеличилась, однако не доставляла ощутимых неудобств в повседневной жизни. Больная адаптировалась к болям и нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые постоянно беспокоят ее с 12 лет.

Из анамнеза: больная от первой беременности, протекавшей с токсикозом во 2-й половине беременности. От первых родов в 34 нед, массой 2000 г, длиной тела 44 см. На грудном вскармливании – до 2 лет. Психомоторное развитие по возрасту, самостоятельная ходьба с 1 года. В школе активно посещала спортивные секции и физические нагрузки переносила хорошо (см. рис. 3а). С 12 лет беспокоят боли в животе. Позднее появились урчания в животе, спазмы передней брюшной стенки, редко – нарушение стула, тошнота и рвота. Возникло быстрое насыщение во время еды и постепенное снижение массы тела. До 18 лет нарастала симптоматика гастроинтестинальных нарушений. С 15 лет наблюдалась у гинеколога с первичной аменореей. Неоднократно обращалась за врачебной помощью с болезненными спазмами в животе и другими симптомами ЖКТ, однако указанные нарушения связывали с аменореей и изменением гормонального статуса пубертатного возраста.

Ограничение движения глазных яблок в стороны, а в дальнейшем птоз появились после 23 лет (фото больной в возрасте 28 лет см. на рис. 3б). В 20 лет из-за выраженных спазмов и вздутий живота несколько раз обращалась в ЦРБ с подозрением на аппендицит, который не подтверждался, а причину болей продолжали связывать с гинекологическими проблемами, однако



**Рис. 3.** Фото больной в 9 лет (а), 28 лет (б) и 42 года (в, г)

проводимое гинекологом консервативное лечение было безуспешным. С 2004 г. (в 33 года) стал медленно снижаться слух на правое ухо, в течение 5 лет полная потеря слуха с 2 сторон (фото больной в возрасте 42 лет см. на рис. 3в, г).

**Генеалогический анамнез** (см. рис. 2е). Родители в кровнородственном браке (троюродные сибсы). Отец П. (I:1), 1949 г.р., в армии служил, был здоров, умер в 2014 г. от пневмонии. Мать О. (I:2), 1953 г.р., здорова. Оба по национальности хемшилы (субэтнические группы армян) (рис. 2в), родом из Ошской области Киргизии, из небольшого села Янги-Ноокат. Брат Д. (II:3) (рис. 2а), 1974 г.р., клинически здоров, установлена мутация с.1001T>G в гене ТУМР в гетерозиготном состоянии. У брата Д. 2 здоровых сына, 1995 и 2005 г.р. Брат И. (II:5) (рис. 2б), 1977 г.р., здоров, в кровнородственном браке, имеет 2 сыновей, 2005, 2008 г.р., и дочь, 2001 г.р., все здоровы. Сестра Ш. (II:9) (рис. 2г), 1982 г.р., здорова, имеет здоровую дочь, 2010 г.р. Все осмотрены врачом-генетиком.

Сестра Г. (II:7), 1980 г.р., замужем за двоюродным братом (II:8), 1977 г.р., имеет 3 здоровых дочерей, 2001, 2002, 2003 г.р., и здорового сына, 2007 г.р. Сестра О. (II:11), 1986 г.р., здорова. Для осмотра недоступны.

**Данные объективного обследования.** Правильного телосложения с крайним дефицитом массы тела, площадью поверхности тела 1,21 м<sup>2</sup> и индивидуальным индексом массы тела (ИМТ) 11,6 кг/м<sup>2</sup> (30 кг при росте 161 см), при норме ИМТ 18–25. Диффузное снижение объема подкожной жировой клетчатки. Установлено вздутие, урчание в животе и кратковременные болезненные спазмы передней брюшной стенки при пальпации. Вторичные половые признаки — Ах0, Р0, Ма0, Ме0, (отсутствие вторичных половых признаков) (рис. 3в).

**Неврологический статус.** Контактна, эмоционально стабильна. Когнитивных нарушений не выявлено. Черепные нервы: птоз до верхнего края зрачка, ограничение движения глазных яблок наружу, внутрь, вверх, меньше вниз, сила в круговых мышцах глаз 4 балла по шкале MRC, снижены глоточные рефлексы, но глотание не нарушено. Речь «смазанная», с нарушением артикуляции. Слабо развита скелетная мускулатура. Сила в проксимальных и дистальных отделах рук снижена до 3,5–4 баллов, сгибателях бедер — до 3,5 балла (быстро утомляется, необходим кратковременный отдых при подъеме на 2–3 пролета по лестнице), сгибателях голеней — до 4 баллов, в тыльных и подошвенных сгибателях стоп — до 4 баллов. Тонус нормальный. Сухожильные рефлексы с бицепсов и трицепсов равномерные, средней живости; коленные, карпорадиальные и ахилловы не вызываются. Патологических стопных знаков нет. Походка свободная, без спастического компонента. Приседает не более 4 раз без приема Говерса, ходит на носочках и пятках. Пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленно-пяточную пробу — с легкой интенцией. В позе Ромберга устойчива. Поверхностная

чувствительность — гипестезия по типу гольф, вибрационная чувствительность: в кистях 7–8 у. е. (норма 8 у. е.), в стопах — 0 у. е., проприоцептивная — в кистях сохранена, в стопах — гипестезия. Автономная сфера — без патологии. Деформации стоп отсутствуют.

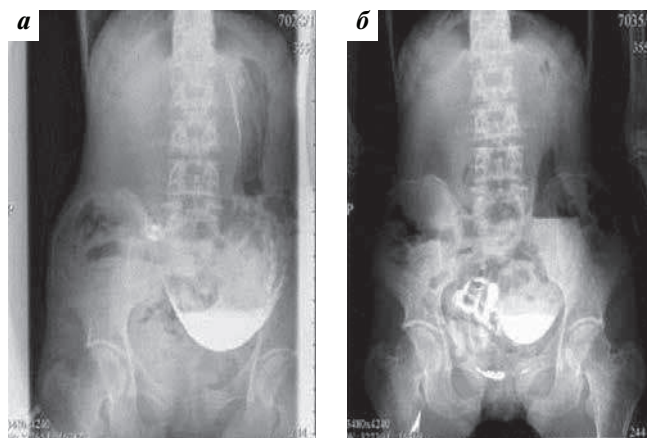
**Лабораторные исследования.** В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови и гормональном статусе, включающих определение содержания креатинкиназы (50 Ед/л, границы нормы 24–140), белка, холестерина, триглицеридов, трансаминаз, билирубина, креатинина, глюкозы, мочевины, молочной кислоты, α-амилазы, хлоридов, натрия, калия, кальция общего, железа, фосфора, пролактина, тиреотропного гормона, свободного тироксина-4, антител к тиреопероксидазе, показатели — в пределах нормальных значений.

Значительно смещены показатели гормонов относительно референтных интервалов лютеинизирующего гормона — 36,0 МЕ/л (диапазон в норме 1–12,6 МЕ/л), фолликулостимулирующего гормона — 87,1 МЕ/л (диапазон в норме 1,7–21,5 МЕ/л) и эстрадиола — 23,25 пмоль/л (диапазон в норме 90–1510 пмоль/л).

**Инструментальные исследования.** Ультразвуковое исследование щитовидной железы, электрокардиография патологии не выявили.

**Фиброгастроскопия:** выявлены эзофагит нижней трети; I степень недостаточности кардии и пилоруса; эритематозная гастропатия препилорической зоны с эрозиями; эрозивный пилорит; застойная бульбопатия; застойная дуаденопатия; рефлюкс желчи в желудок. **Цитологическое исследование:** в исследуемом материале пролиферация и тонкокишечная метаплазия исследуемого эпителия. *Helicobacter pylori* (++). Заключение: Пропролиферация желудочного эпителия. Присутствие *Helicobacter pylori*.

На рентгенограмме кишечника с контрастом рентгенологическая картина гастроэнтероптоза, выраженной дискинезии желудка и тонкого кишечника по гипомотильному типу на фоне гипотонии (рис. 4).



**Рис. 4.** Рентгенограмма больной К.: пассаж бариевой взвеси по кишечнику через 15 мин (а) и через 3 ч (б) наблюдения (выраженная задержка пассажа бария из желудка и двенадцатиперстной кишки)

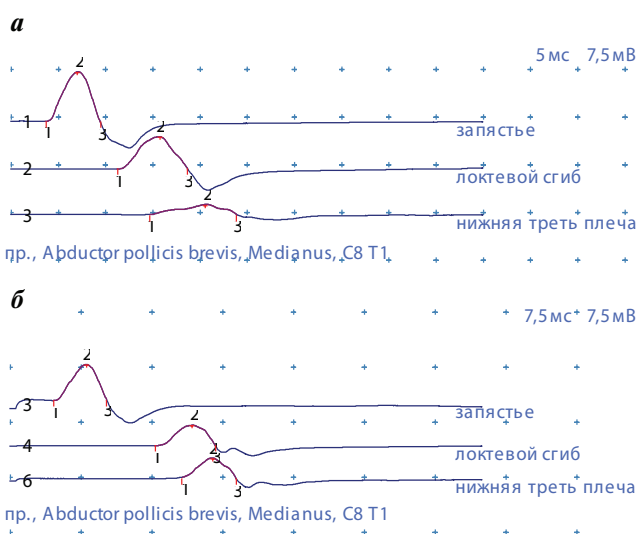


Рис. 5. График и таблица параметров М-ответа со срединного нерва в динамике у больной К. (здесь и на последующих рисунках в период с 2009 по 2014 г.). Установлено резкое замедление СРВ и падение амплитуды М-ответа при стимуляции в проксимальных сегментах, а также снижение СРВ и амплитуды М-ответа с течением времени

СРВ, моторная проводимость, Abductor pollicis brevis, медиана, C8 T1

Точка стимуляции	Латент., мс	Ампл., мВ	Приращ. ампл., %	Стим., мА	Стим., мс	Расст., мм	Скор., м/с
2009 г. (график а)							
запястье	3,65	7,81		22	0,2	60	
локтевой сгиб	11,3	5,11	-34,6	40	0,2	220	28,9
нижняя треть плеча	14,8	1,6	-68,8	40	0,2	100	28,6
2014 г. (график б)							
запястье	4,6	4,9		40	0,2	60	
локтевой сгиб	15,2	2,83	-42,4	40	0,2	230	21,6
нижняя треть плеча	18,3	2,78	-1,8	40	0,2	60	20,5

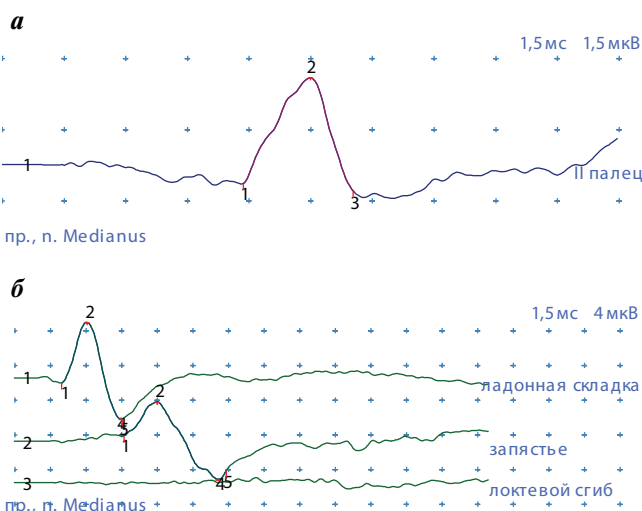


Рис. 6. График и таблица параметров потенциала действия (ПД) со срединного нерва в динамике. Установлено резкое снижение СРВ и снижение амплитуды ПД нерва (а), а также блока проведения при стимуляции в точке «локтевой сгиб» (б) в 2014 г.

СРВ, сенсорная проводимость, n. Medianus

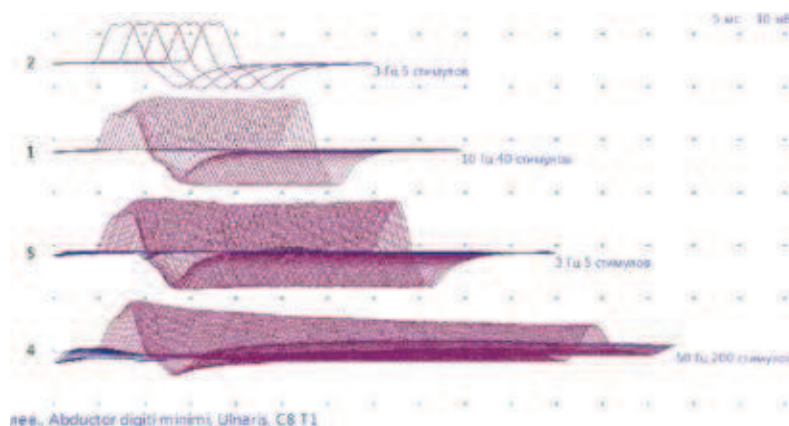
Точка стимуляции (отведения)	Лат., мс	Ампл., мкВ	Стим., мА	Стим., мс	Расст., мм	Скор., м/с
Ортодромная, 2009 г. (рис. а)						
II палец	5,9	2,4	27	0,1	210	35,6
Антидромная, 2009 г.						
запястье	3,47	4,7	14	0,1	130	37,4
Антидромная, 2014 г. (рис. б)						
ладонная складка	2,16	6,5	21	0,1	70	32,4
запястье	4,75	3,6	21	0,1	90	34,7
локтевой сгиб		0	26	0,1		

Данные ЭНМГ: установлена демиелинизирующая полинейропатия с резким снижением СРВ и умеренным снижением амплитуд М-ответа по всем исследованным нервам с 2009 по 2014 г. наблюдения (данные по срединному нерву представлены на рис. 5 и 6). За период обследования установлен стабильный декремент амплитуды М-ответа от 30,5 до 46,7 % при высокочастотной стимуляции (50 Гц, 200 стимулов), однако декремент отсутствовал на 3, 10, 30 Гц (рис. 7). Средняя амплитуда и длительность ПДЕ находились в пределах нормальных значений, но имелась тенденция к увеличению числа полифазных ПДЕ в исследованных мышцах до 35 % (рис. 8). Патологической спонтанной активности при игольчатой ЭМГ не зарегистрировано. При проведении ЭМГ

одиночного мышечного волокна установлены нормальное значение межспиковых интервалов и незначительное увеличение плотности мышечного волокна в общем разгибателе кисти (рис. 9).

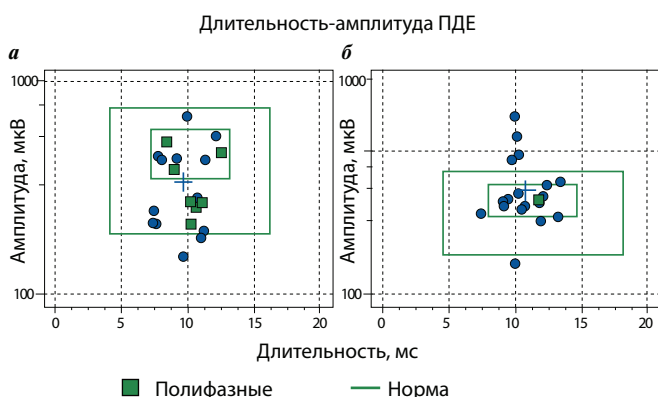
На МРТ головного мозга — диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга, подкорковых структур, мозжечка и ствола (рис. 10).

Заключение окулиста: OD/OS=1.0, OU — птоз верхнего века I степени, среды прозрачные, диски зрительного нерва несколько бледноватые с височных половин, больше справа. Границы четкие. Артерии резко сужены, умеренно извиты. Вены нормального калибра. Ограничение движения глазных яблок. Диагноз: OU птоз верхнего века I степени, частичный офтальмопарез.



№ серии	Частота, Гц	Кол-во стимулов	Декремент	Ампл. базы, мВ	Декр. ампл., % (1-5)	Декр. ампл., % (1-послед.)	Декр. площ., % (1-послед.)	Стим., мА	Стим., мс
2	3,0	5		12,2	+2,1	+2,1	0,9	60	0,2
1	10,0	40	■	11,6	+33,4	+41,4	4,8	60	0,2
4	30,0	120	■	12,0	+27,6	+35,4	5,9	60	0,2
5	50,0	200	■	12,8	+5,9	<b>46,7</b>	<b>49,9</b>	60	0,2

Рис. 7. График и таблица параметров декремента M-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции у больной К.



Средн. длит., мс	Норма длит., мс	Стадия	Средн. ампл., мкВ	Норма ампл., мкВ	Откл. ампл., %	Полифазные ПДЕ, %
пр. общий разгибатель пальцев кисти (рис. а)						
9,69	10,2	(N)	346	475	-27,2	35,0
лев. латеральная широкая мышца бедра						
11,5	11,5	(N)	800	475	+68,3	20,0
лев. передняя большеберцовая мышца (рис. б)						
10,8	11,4	IIIa	555	475	(N)	15,0

Рис. 8. Гистограммы распределения длительности, амплитуды и таблица с параметрами ПДЕ при игольчатой ЭМГ с исследованных мышц у больной К.

Заключение сурдолога: двусторонняя нейросенсорная глухота (на аудиограмме слуховой порог выше 100 дБ).

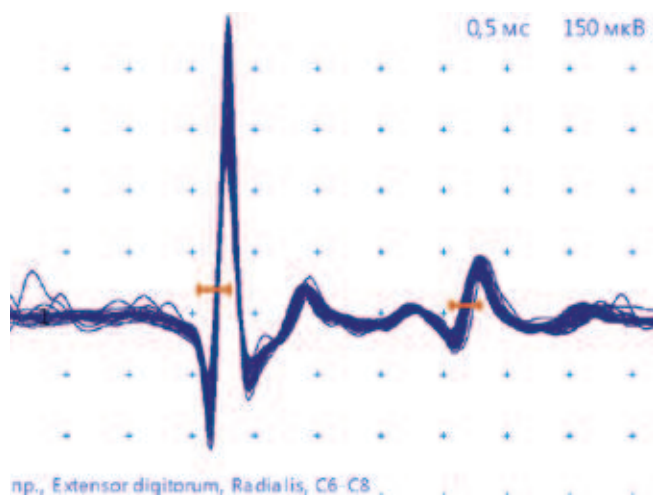
Заключение эндокринолога: кахексия. Первичный гипергонадотропный гипогонадизм, первичная аменорея на фоне наследственной митохондриальной патологии. Отсутствие вторичных половых признаков.

ДНК-анализ: в 8-м экзоне гена ТУМР была выявлена новая, ранее не описанная миссенс-мутация с.1001T>G в гомозиготном состоянии, приводящая к замене лейцина на аргинин в положении 334 полипептидной цепи (р. L334R) (рис. 11а) Сравнительный анализ данного региона белка у различных организмов показал его высокую консервативность, балл по базе PolyPhen<sup>2</sup> = 1.00 (рис. 11б). Наследование обнаруженной нуклеотидной

замены с.1001T>G, отсутствие ее в базах данных по полиморфизмам dbSNP, консервативность данной области белка, а также моногенность описанной формы МНГИЭ свидетельствуют о патогенности выявленной мутации.

### Результаты и обсуждение

Со времени первого описания МНГИЭ в 1976 г. [13] по настоящее время зарегистрировано около 250 случаев заболевания [14]. Диагностика МНГИЭ в развернутой стадии часто не вызывает затруднения и клинически включает: 1) тяжелые гастроинтестинальные нарушения, 2) кахексию, 3) птоз, офтальмопарез, 4) демиелинизирующую или аксональную по-



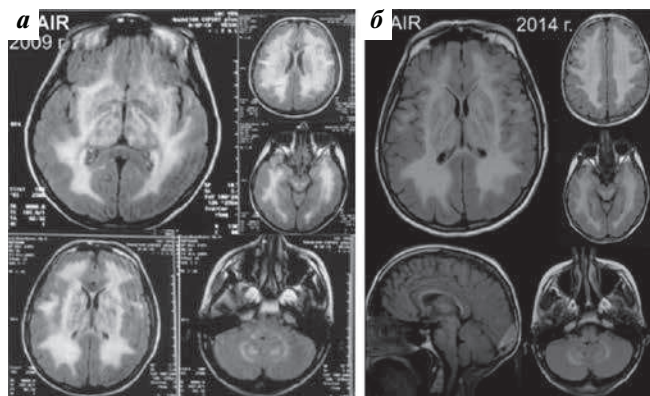
Плотность мышечных волокон

Кол-во пиков	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Кол-во	Средн.
Плотность	6	5	6	0	2	0	1	0	0	20	2,6

Джиттер

Межпиковый интервал	Мин., мкс	Макс., мкс	Средн., мкс
MCD	12,9	36,9	21,2
MSD	18,2	34,8	25,4

**Рис. 9.** График суперпозиции 50 комплексов отдельного мышечного волокна и таблицы плотности мышечного волокна и джиттера с общего разгибателя пальцев правой кисти



**Рис. 10.** МРТ головного мозга больной К. в 37 лет (а) и 42 года (б). Установлено диффузное равномерное повышение МР-сигнала в режимах T1, T2 и FLAIR (представлен на рисунке) от белого вещества всех отделов больших полушарий, базальных ядер, наружной и внутренней капсул, области ядер ствола мозга, таламуса и неравномерное снижение МР-сигнала в медиальных отделах гемисфер мозжечка, мозолистом теле, проводниках ствола. МР-картина без существенных изменений относительно исследований 2009 и 2014 гг.

линейропатию и 5) лейкоэнцефалопатию [1]. Однако значительная вариабельность дебюта с различных

органов и систем, выраженный полиморфизм их поражения приводят к перекрытию МНГИЭ в каждом конкретном случае с большой группой заболеваний. С. Garone и соавт. отмечали, что даже в высокоспециализированных центрах больные с МНГИЭ в 1/5 случаях длительно наблюдаются с психическими заболеваниями (нервной анорексией), периферическими полинейропатиями (хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, (ХВДП) и наследственной моторно-сенсорной нейропатией (НМСН)), кишечными заболеваниями (болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом и целиакией), митохондриальными заболеваниями (большой группой прогрессирующих наружных офтальмоплегий и синдромом Кернса–Сейра), а также с наследственными и приобретенными лейкоэнцефалопатиями и другими нозологиями [7, 15].

В дебюте заболевания установить МНГИЭ без обследования систем и органов, включенных в критерии диагностики, или без измерения активности фермента ТУМР крайне непростая задача, по данным литературы, диагноз МНГИЭ ставится в среднем на 10 лет позже появления первых симптомов [16]. Возраст дебюта заболевания с гастроинтестинальных нарушений и развитие полисистемной клинической симптоматики у нашей больной соответствуют классическому варианту МНГИЭ [4]. Однако диагноз был поставлен практически в конечной стадии заболевания, значительно позже присоединения неврологической симптоматики — спустя 25 лет после дебюта. Все это послужило поводом для разбора симптомов представленного нами случая МНГИЭ в дифференциальной диагностике (рис. 12).

На протяжении всего периода заболевания у больной на первый план выступали выраженные нарушения ЖКТ. При характерных жалобах на тяжесть в животе, рвоте, нарушении стула и потере веса больной не проводилась диагностика нарушения моторики кишечника. Повторные болезненные спазмы передней брюшной стенки приводили к неоднократным госпитализациям, всегда с ложными подозрениями на аппендицит. Боли и гастроинтестинальные симптомы необоснованно связывали с гинекологическими нарушениями, аменореею, бесплодие и гипогонадизм — с врожденными нарушениями. Консервативное лечение не приносило облегчений, и больная была вынуждена адаптироваться к своему состоянию, прекратив наблюдение и лечение у гастроэнтеролога.

Поражение центральной и периферической нервной системы при МНГИЭ на начальных стадиях болезни часто клинически не выражено, но имеет выраженные ЭНМГ- и МРТ-изменения. ЭНМГ-картина у больных с МНГИЭ не отличима от изменений при ХВДП и НМСН, однако клиническая симптоматика при МНГИЭ не соответствует степени тяжести поражений, выявленных при ЭНМГ. Полинейропатия

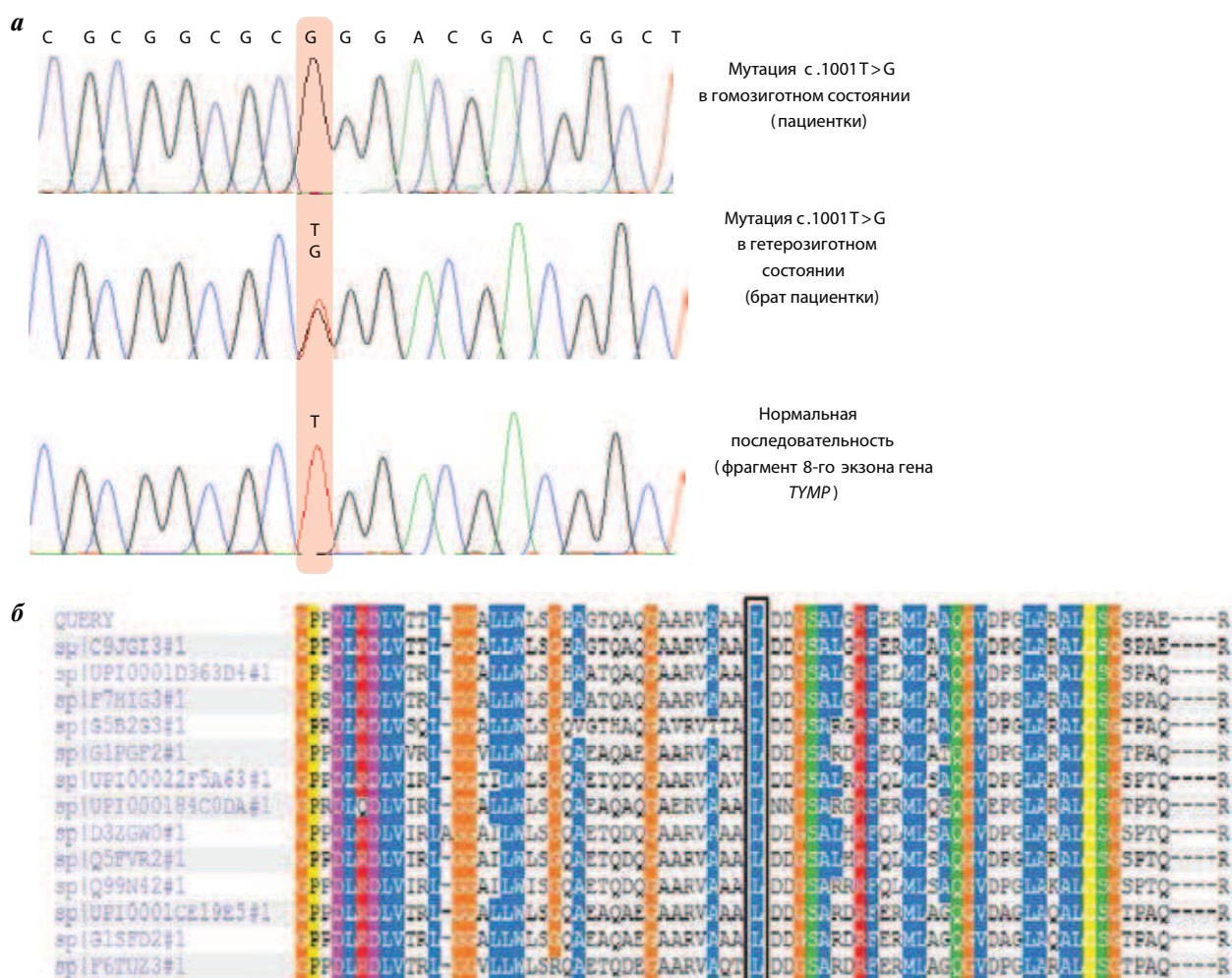


Рис. 11. Электрофореграмма: а – фрагмент 8-го экзона гена ТУМР. Розовым отмечена мутация с.1001Т>G; б – полипептидная цепь, консервативность района белка ТУМР. Черным выделен аминокислотный остаток лейцина в позиции 334 (Polyphen2.2)

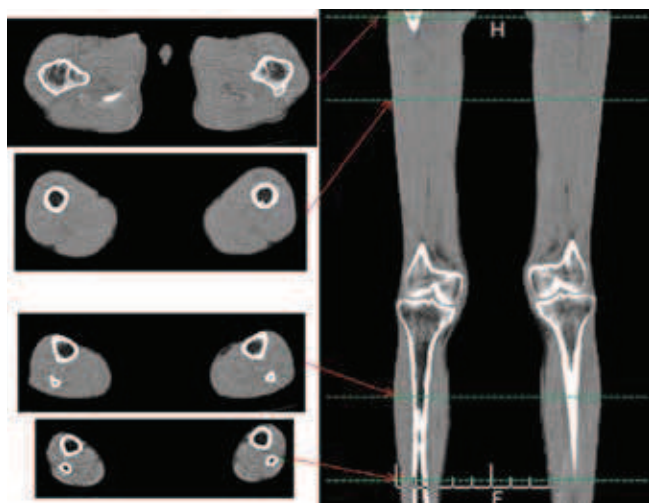


Рис. 12. Дифференциальная диагностика МНГИЭ с наследственными и приобретенными заболеваниями (пояснения в тексте)

у больных с МНГИЭ может протекать длительное время асимптомно и часто является случайной находкой при ЭНМГ-исследовании [15, 17]. В развернутой стадии заболевания у нашей больной, сила в дистальных отделах конечностей была достаточная, а отсутст-

вие нарушения в руках поверхностной, вибрационной, проприоцептивной чувствительности, интенции при пальценосовой пробе и сенситивной атаксии не были типичны для полинейропатии. Однако при проведении ЭНМГ выявлено резкое снижение





**Рис. 13.** Рентгеновская КТ мышц бедер с захватом голени у больной К., 42 лет: справа представлены продольные срезы, слева – поперечные срезы, которые соответствуют зеленым штриховым линиям на продольных срезах. На КТ-снимках отсутствуют признаки атрофий и замещения мышечной ткани жировой

СРВ по всем периферическим нервам по типу миелинопатии. R.S. Bedlack и соавт. предположили, что ЭНМГ-признаки полинейропатии, выявляемые при проведении исследований на любой стадии заболевания, связаны с поражениями периферических нервов и накоплением в I декаде жизни неравномерных по протяжению нерва множественных делеций мтДНК, формируя при ЭНМГ фенотипический облик ХВДП и НМСН. R.S. Bedlack и соавт. описали примеры ошибочной диагностики и неэффективного лечения ХВДП у больных с МНГИЭ [17].

На МРТ при МНГИЭ выявляются диффузные изменения белого вещества головного мозга. Список наследственных и ненаследственных энцефалопатий, имеющих аналогичные визуальные магнитно-резонансные проявления, широк (включает некоторые формы токсических энцефалопатий, наследственных болезней обмена веществ, врожденных миодистрофий, рассеянного склероза, CADASIL-синдрома, мерозин-негативной врожденной мышечной дистрофии IA типа и других нозологий). Однако только при МНГИЭ значительные изменения белого вещества головного мозга при МРТ не имеют ожидаемых клинических симптомов поражения центральной нервной системы (ЦНС) и когнитивных нарушений [4, 18–21]. У нашей больной при выраженных изменениях на МРТ головного мозга (см. рис. 11) не установлено каких-либо признаков поражения ЦНС и снижения интеллекта.

Частыми симптомами при МНГИЭ являются офтальмоплегия и птоз, что затрудняет дифференциальную диагностику с наследственными наружными офтальмоплегиями, т.е. мутации в гене *TYMP* могут приводить не только к фенотипу МНГИЭ, но и к прогрессирующей наружной офтальмоплегии «плюс»

(ПНО+). ПНО+ представляют собой большую группу гетерогенных заболеваний, обусловленных мутациями как мтДНК, так и яДНК, сочетающихся с поражением различных органов и систем с преимущественным первично-мышечным поражением скелетной мускулатуры. У нашей больной исключить первично-мышечный характер поражения позволили отсутствие миогенного паттерна при игольчатой ЭМГ (см. рис. 8) и замещения мышц жировой тканью при компьютерной томографии (КТ) бедер и голеней (рис. 13). В комплексе со стимуляционной ЭМГ (снижение СРВ по типу миелинопатии) (рис. 5, 6), джиттером (умеренное увеличение плотности мышечных волокон с нормальными значениями межпиковых интервалов) (см. рис. 9) и спонтанной активностью (единичные положительные острые волны и потенциалы фибрилляций) установлен демиелинизирующий паттерн поражения периферических нервов с минимальными денервационно-реиннервационными изменениями в мышцах. Однако ПНО+, обусловленные мутациями в генах *POLG*, *RRM2B* яДНК и спорадическими протяженными делециями мтДНК, могут приводить к фенотипу псевдо-МНГИЭ, что затрудняет дифференциальную диагностику даже в развернутой стадии заболевания [10, 11, 22]. Псевдо-МНГИЭ не сопровождается снижением активности фермента *TYMP*, следовательно, измерение активности фермента позволяет верифицировать МНГИЭ на любой стадии заболевания.

Не вносит ясности и сам акроним заболевания, претерпевший множество интерпретаций. На сегодняшний день устоявшимся является оригинальное название *mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*, предложенное M. Hirano и соавт. в 1994 г. [1]. Включенная в акроним «миопатия» не указывает на первично-мышечный дефект, а свидетельствует о возможном выявлении дефицита цитохрома *c*-оксидазы и наличия красных рваных волокон в мышечной ткани. Доказано, что ген *TYMP* не экспрессируется в скелетной мускулатуре, а слабость у больных имеет нейрогенную природу с характерными группировками мышечных волокон по типам и их атрофий при биопсии мышц. Автор акронима такое противоречие описывает как «мышечный парадокс при МНГИЭ», предостерегая специалистов от ошибочного поиска первичного поражения мышц при МНГИЭ [4].

В клинической картине МНГИЭ описан очень широкий спектр симптомов, который длительное время остается неизменным. У нашей больной выявлены ранее не описанные проявления заболевания в виде гипергонадотропного гипогонадизма и стойкого декремента М-ответа при высокочастотной ритмической стимуляции (50 Гц, 200 стимулов) воспроизводимого при каждом ЭНМГ-исследовании в период с 2009 по 2014 г.

При митохондриальной патологии, как правило, встречается недостаточная секреция гормонов гипоталамо-гипофизарной системы с формированием ги-

погонадотропного гипогонадизма [23]. Однако у нашей больной и описанного I. H. Kalkan и соавт. в 2012 г. мужчины с МНГИЭ [24] установлен гипергонадотропный гипогонадизм, патогенез которых требует дальнейшего изучения.

Для исключения миастении, предположенной неврологом, больной был проведен стандартный тест ритмической стимуляции с тетанизацией и джиттер. Нормальные значения межпиковых интервалов при исследовании джиттера (см. рис. 9), отсутствие декремента М-ответа при ритмической стимуляции 3 Гц и синдрома патологической мышечной утомляемости позволили исключить миастению. Неожиданно был установлен воспроизводимый при повторных исследованиях декремент М-ответа на стимуляцию 50 Гц (см. рис. 7) при его отсутствии на 3, 10 и 30 Гц. Для определения распространенности установленного феномена необходимо исследование тетанизации у других больных с МНГИЭ. Возможно, в дальнейшем декремент М-ответа поможет в дифференциальной диагностике заболевания.

Патогенетического лечения для МНГИЭ не разработано. Экспериментальные данные показали, что для смягчения клинических проявлений и улучшения качества жизни основной задачей является снижение уровня нуклеозидов, которые приводят к опосредованному истощению мтДНК [25]. Были предприняты попытки проведения плазмафереза для удаления избытка тимидина и дезоксиуридина, концентрация которых быстро достигала прежних значений. Плазмаферез не давал положительного эффекта, как и подходы с применением мочегонных препаратов и переливание тромбоцитов [8, 26, 27]. Стойкого снижения

тимидина с явным положительным эффектом в клинической симптоматике удалось добиться при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) [28]. Тем не менее поздняя диагностика МНГИЭ и проведение ТГСК в далеко зашедшей стадии заболевания приводили к гибели до 50 % больных [29].

В развернутой стадии заболевания выраженная нейросенсорная тугоухость встречается более чем у 60 % больных с МНГИЭ [1]. J. N. Li и соавт. показали, что с помощью кохлеарной имплантации можно достичь удовлетворительных результатов во всем спектре воспринимаемых частот даже при полной потере слуха. Полученные ими результаты позволяют рекомендовать проведение кохлеарной имплантации больным с МНГИЭ на любой стадии заболевания [30].

### Выводы

В дебюте заболевания с изолированной кахексией, псевдообструкцией ЖКТ, офтальмоплегией, полинейропатией, нейросенсорной тугоухостью, энцефалопатией можно заподозрить МНГИЭ при использовании комплексной диагностики (включая и/или ЭНМГ, МРТ головного мозга, аудиометрию, рентгенографию кишечника с контрастом). При установлении сочетания поражения нервной и пищеварительной систем необходимо определять уровень плазменного тимидина и дезоксиуридина и/или активности тимидинфосфорилазы с последующей ДНК-диагностикой для верификации МНГИЭ. Раннее выявление больных с МНГИЭ позволит своевременно провести ТГСК и остановить прогрессирование заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hirano M., Silvestri G., Blake D.M. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994;44:721–7.
- Papadimitriou A., Comi G.P., Hadjigeorgiou G.M. et al. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology* 1998;51:1086–92.
- El-Hattab A.W., Scaglia F. Mitochondrial DNA depletion syndromes: review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. *Neurotherapeutics* 2013;10(2):186–98.
- Hirano M., Nishigaki Y., Martí R. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy (MNGIE): A Disease of Two Genomes. *The Neurologist* 2004;10:8–17.
- Hirano M., Garcia-de-Yébenes J., Jones A. C. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome maps to chromosome 22q13.32-qter. *Am J Hum Genet* 1998;63:526–33.
- Brown N.S., Bicknell R. Thymidine phosphorylase, 2-deoxy-D-ribose and angiogenesis. *Biochem J* 1998;334(Pt 1):1–8.
- Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283:689–92.
- Spinazzola A., Martí R., Nishino I. et al. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 2002;277:4128–33.
- Martí R., Spinazzola A., Tadesse S. et al. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 2004;50(1):120–4.
- Van Goethem G., Schwartz M., Löfgren A. et al. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2003;11(7):547–9.
- Shaibani A., Shchelochkov O.A., Zhang S. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in RRM2B. *Arch Neurol* 2009;66:1028–32.
- Martí R., Nishigaki Y., Hirano M. Elevated plasma deoxyuridine in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303:14–18.
- Okamura K., Santa T., Nagae K. et al. Congenital oculoskeletal myopathy with abnormal muscle and liver mitochondria. *J Neurol Sci* 1976;27:79–91.
- Libernini L., Lupis C., Mastrangelo M. et al. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy: novel pathogenic

- mutations in thymidine phosphorylase gene in two Italian brothers. *Neuropediatrics* 2012;43:201–18.
15. Garone C., Tadesse S., Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011;134 (Pt 11):3326–32.
16. Teitelbaum J., Berde C., Nurko S. et al. Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):377–83.
17. Bedlack R.S., Tuan V.U., Hammans S. et al. MNGIE neuropathy: five case mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29:364–8.
18. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):6–20. [Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular disease j* 2014;(1):6–20. (In Russ.)].
19. Millar W.S., Lignelli A., Hirano M. MRI of Five Patients with Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy. *AJR* 2004;182:1537–41.
20. Nishino I., Spinazzola A., Papadimitriou A. et al. MNGIE: An autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000;47:792–800.
21. Van der Knaap M.S., Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination, and myelin disorders, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer, 1995. P. 350–361.
22. <http://neuromuscular.wustl.edu/mitosyn.html#ks>.
23. Barrientos A., Casademont J., Genis D. et al. Sporadic heteroplasmic single 5.5 kb mitochondrial DNA deletion associated with cerebellar ataxia, hypogonadotropic hypogonadism, choroidal dystrophy, and mitochondrial respiratory chain complex I deficiency. *Hum Mutat* 1997;10:212–6.
24. Kalkan I.H., Tayfur O., Oztaş E. et al. A novel finding in MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy): hypergonadotropic hypogonadism. *Hormones (Athens)* 2012;11(3):377–9.
25. Pontarin G., Gallinaro L., Ferraro P. et al. Origins of mitochondrial thymidine triphosphate: Dynamic relations to cytosolic pools. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:12159–64.
26. Rahman S., Hanna M.G. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(9):943–53.
27. Lara M.C., Weiss B., Illa I. et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006;67(8):1461–3.
28. Peedikayil M.C., Kagevi E.I., Abufarhaneh E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with stem cell transplantation: A case report and review of literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015; Jan 6.
29. Filosto M., Scarpelli M., Tonin P. et al. Course and management of allogeneic stem cell transplantation in patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *J Neurol* 2012;259(12):2699–706.
30. Li J.N., Han D.Y., Ji F. et al. Successful cochlear implantation in a patient with MNGIE syndrome. *Acta Otolaryngol* 2011;131(9):1012–6.