

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-56-72



Новая мутация в гене *TYMP*: клинико-морфологическая характеристика пациента с синдромом MNGIE

С.Н. Бардаков¹, И.С. Лимаев², А.М. Емелин², В. Никитин², Е.В. Пресняков², С.А. Курбатов³,
П.Г. Цыганкова⁴, В.А. Царгуш⁵, И.А. Чекмарева⁶, Е.В. Колмакова², Н.В. Бакулина², Р.В. Деев^{2,7}

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191123 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394622 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

⁴Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФБГНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;

⁶ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁷Институт стволовых клеток человека; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Синдром митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии – редкое (1–9:1 000 000, Orphanet, 2021) генетическое мультисистемное заболевание, обусловленное мутациями в ядерном гене *TYMP*, кодирующем фермент тимидинфосфорилазу.

Представлены данные 13-летнего наблюдения пациентки Д., 40 лет, с синдромом митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии, связанным с ранее не описанной миссенс-заменой с.1301G>T (p.Gly434Val) в гене *TYMP*. Диагноз синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии был поставлен на основании клинических проявлений (дисфункция желудочно-кишечного тракта, кахексия, блефароптоз, офтальмопарез, периферическая полинейропатия и лейкоэнцефалопатия), результатов электронейромиографии (демиелинизация с вторичной аксонопатией), а также повышения уровня дигидротимина в сыворотке крови при нормальных уровнях тимидина и дезоксиуридина. Патогистологическое исследование выявило атрофию продольного (наружного) мышечного слоя тонкой и толстой кишок и значимое уменьшение количества CD117+–клеток (телоцитов), поражение скелетных мышц смешанного характера с преобладанием миогенного паттерна, а также деструкцию миелиновых оболочек периферических нервов. Исследование S100-положительных вегетативных образований кишечной стенки не выявило патологических изменений. При гистохимическом исследовании не были обнаружены «рваные красные волокна», характерные для митохондриопатий. Трансмиссионная электронная микроскопия продемонстрировала наличие полиморфизма митохондрий кардиомиоцитов и мегаломитохондрий лейомиоцитов кишечника.

Ключевые слова: митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломиопатия, MNGIE, *TYMP*, телоциты, CD117, S100

Для цитирования: Бардаков С.Н., Лимаев И.С., Емелин А.М. и др. Новая мутация в гене *TYMP*: клинико-морфологическая характеристика пациента с синдромом MNGIE. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):56–72. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-56-72

A new mutation in the *TYMP*-gene: clinical and morphological characteristics of a patient with MNGIE syndrome

S.N. Bardakov¹, I.S. Limaev², A.M. Emelin², V. Nikitins², E.V. Presnyakov², S.A. Kurbatov³, P.G. Tsygankova⁴, V.A. Tsargush⁵, I.A. Chekmareva⁶, E.V. Kolmakova², N.V. Bakulina², R.V. Deev^{2,7}

- ¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191123, Russia;
³Scientific Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394622, Russia;
⁴Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases of the Medical Genetic Research Center named after acad. N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115478, Russia;
⁵Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health; Build. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia;
⁶National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia;
⁷Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Bardakov epistaxis@mail.ru

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is an extremely rare (1–9:1 000 000, Orphanet, 2021) multi-system genetic disease caused by mutations in the *TYMP* gene encoding the enzyme thymidine phosphorylase. The article presents the data of a thirteen-year survey on 40-year-old patient D. with clinical manifestations of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome associated with the previously undescribed missense mutation c.1301G>T (p.Gly434Val) of the *TYMP* gene. Detailed clinical picture (gastrointestinal dysfunction, cachexia, blepharoptosis, ophthalmoparesis, peripheral polyneuropathy and leukoaraiosis), electroneuromyography data (demyelination with secondary axonopathy), high blood serum level of dihydrothymine together with normal levels of thymidine and deoxyuridine made it possible to verify the diagnosis. Histopathological examination revealed atrophy of the longitudinal (outer) muscle layer of the small and large intestines and a significant decrease in the number of CD117+ cells (telocytes), signs of damage to the striated skeletal muscles of a mixed nature with a predominance of the myogenic pattern, as well the destruction of the myelin sheaths of peripheral nerves. Histochemical examination did not reveal “ragged red fibers” characteristic of mitochondrial pathology. Transmission electron microscopy demonstrated the presence of megalomitochondria in the myocardium.

Keywords: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE, *TYMP*, telocytes, CD117, S100

For citation: Bardakov S.N., Limaev I.S., Emelin A.M. et al. A new mutation in the *TYMP*-gene: clinical and morphological characteristics of a patient with MNGIE syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4): 56–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-56-72

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломияпатия (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE; OMIM: 603041) – редкое (1–9:1 000 000, Orphanet, 2021) аутосомно-рецессивное митохондриальное метаболическое заболевание, характеризующееся дефицитом тимидинфосфорилазы (ТФ) вследствие мутаций в гене *TYMP* ядерной ДНК [1, 2]. Также описаны единичные случаи MNGIE, ассоциированные с мутациями в генах *RRM2B*, *POLG* [3]. Цитоплазматический фермент ТФ катализирует реакцию фосфорилирования тимидина и дезоксиуридина в соответствующие им азотистые основания: тимин и урацил. Мутации *TYMP* приводят к повышению уровней тимидина и дезоксиуридина при относительном дефиците дезоксицитидина в цитоплазме клеток и матриксе митохондрий, что вызывает дисбаланс в пулах дезоксирибонуклеозидтрифосфатов, необходимых для репликации митохондриальной ДНК (мтДНК). Это, в свою очередь, приводит к накоплению качественных (вторичные точечные мутации, делеции и дубликации) и количественных (истощение) дефектов последней [4–7]. Схема патогенеза MNGIE предложена Y. Nishigaki и соавт. (2003), которые впервые сообщили о множественных точечных мутациях мтДНК при аутосомных митохондриальных болезнях. Иден-

тифицировано 38 различных мутаций мтДНК в аутопсийном тканевом материале, лейкоцитах периферической крови и культивируемых фибробластах кожи 13 пациентов с MNGIE из разных этнических групп [8]. Гипотеза была подтверждена при культивации клеток HeLa в среде с добавлением 50 μM тимидина в течение 8 мес и обнаружении множественных делеций мтДНК методом саузерн-блоттинга и полимеразной цепной реакции [9].

В мире выявлено около 200 пациентов с MNGIE [4], из них в России документирован 1 случай [10]. Заболевание манифестирует в возрасте от 5 мес до 50 лет и старше, но, как правило, первые симптомы появляются до 20 лет [11]. Медиана выживаемости составляет 37 лет [5].

Верификация MNGIE на раннем этапе возможна при широкой осведомленности специалистов терапевтического и хирургического профилей о полиморфной клинической картине болезни.

Цель публикации – представить клинико-инструментальные и патоморфологические особенности синдрома MNGIE у пациентки 40 лет с новой миссенс-заменой в гене *TYMP*.

Обследование включало клинико-неврологический осмотр, электронейромиографию (ЭНМГ), магнитно-

резонансную томографию (МРТ) всего тела (Philips Ingenia 1,5 T с применением импульсных последовательностей T1, T1 Gd+, T2, FLAIR), секвенирование гена *TUYP* по Сэнгеру; общий, биохимический анализ крови и ликвора; общий, биохимический анализ мочи; определение пуринов и пиримидинов в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; посмертное патогистологическое исследование скелетных мышц, сердца, тонкой и толстой кишок, печени, периферических нервов (окрашивание гематоксилином и эозином, по Маллори, трихромом Гомори; иммуногистохимические (ИГХ) реакции с антителами к CD117+ и S100 – маркерами для визуализации интерстициальных клеток Кахала и/или телочитов, а также нейроглиальных клеток соответственно; трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), полутонкие срезы, окрашенные толудиновым синим); исследование РНК из фибробластов кожи пациентки *in vitro*; посмертное патогистологическое исследование тонкой и толстой кишок пациентки без MNGIE (контроль, женщина 37 лет; ИГХ-реакции с антителами к CD117+ и S100). Все исследования проводились после подписания пациенткой добровольного информированного согласия.

Клинический случай

Пробанд – женщина 40 лет, рожденная от 2-й беременности на сроке 38 нед, от клинически здоровых русских родителей. Генеалогический анамнез: 1 беременность, роды в 32 года, сын 8 лет, клинически здоров. В семейном анамнезе нет указаний на нервно-мышечные и желудочно-кишечные болезни.

В детстве и юношеском возрасте физическое и психомоторное развитие – без особенностей. С 16 лет отмечала постепенное снижение массы тела без очевидных нарушений пищевого поведения или заболеваний желудочно-кишечного тракта. С 27 лет – спастические абдоминальные боли, метеоризм, эпизоды тошноты и рвоты после физической нагрузки и в ночное время. Состояние было расценено как следствие идиопатического стеноза чревного ствола, в связи с чем проведено стентирование с последующим полным регрессом абдоминального болевого синдрома. В последующие 8 лет продолжалось снижение массы тела.

В 35 лет появились крампи, слабость в бедрах и разгибателях левого голеностопного сустава (степпаж), снижение чувствительности в стопах, а также впервые выявлено снижение слуха.

В 36 лет диагностирована хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) на основании данных ЭНМГ (умеренная демиелинизация моторных и сенсорных волокон нервов рук; легкое аксональное поражение моторных волокон большеберцовых и малоберцовых нервов) и анализа ликвора (уровень белка 0,867 г/л; цитоз 5/3, лимфоциты). Антитела к ганглиозидам, цитоплазме нейтрофилов, боррелиям, а также

антинуклеарный фактор и экстрагируемый антинуклеарный антиген не выявлены. Начата комплексная терапия, включавшая витамины группы В, α-липоевую кислоту (600 мг/сут), преднизолон 1 мг/кг массы тела (*per os* 45 мг ежедневно), на фоне которой уменьшились степпаж и выраженность чувствительных расстройств, но при этом рецидивировала абдоминальная боль, появились диарея, рвота, прогрессировало снижение массы тела, что интерпретировано как побочный эффект глюкокортикостероидов (ГКС).

В 37 лет в связи с развитием мышечной слабости в дистальных отделах верхних конечностей терапия ГКС дополнена 5 процедурами мембранного плазмафереза (по 20–25 % объема циркулирующей плазмы), что сопровождалось улучшением только двигательной функции левой стопы до 4 баллов по MRC. Начато постепенное снижение дозы ГКС до полной отмены.

В 38 лет после физической нагрузки развились двусторонний парез разгибателей стоп до 3 баллов и умеренные атрофии икроножных мышц; возобновлен прием метилпреднизолона 16 мг/сут. На этом фоне усилились абдоминальный болевой синдром, диарея и метеоризм. Спустя месяц внезапно развились эпизод понижения уровня сознания до сопора (9 баллов по шкале FOUR) и тахикардия до 130 уд/мин. В течение 3 сут уровень сознания восстановился на фоне метаболической и антиоксидантной терапии. Второй курс плазмафереза (5 операций объемом 20–25 % объема циркулирующей плазмы) – без клинического эффекта. При повторной ЭНМГ в руках выявлены умеренное снижение скорости проведения по локтевым и срединным нервам (на 42–45 %), снижение амплитуд сенсорных ответов по локтевым нервам на 80–84 % при отсутствии ответов срединных нервов, моторных и сенсорных волокон нижних конечностей по полиневритическому типу. Ретроспективный анализ данных ЭНМГ выявил отсутствие характерной для ХВДП дисперсии проксимальных и дистальных М-волн (рис. 1).

В дальнейшем в связи с устойчивым прогрессированием дистальной мышечной слабости и чувствительных расстройств доза метилпреднизолона повышалась до 16–48 мг/сут без значимого эффекта, с последующим снижением.

С 38 лет у пациентки выявлена аменорея, что в совокупности со снижением уровней лютеинизирующего гормона (0,73 мМЕ/мл), фолликулостимулирующего гормона (1,17 мМЕ/мл) и эстрадиола (37,21 пг/мл) в сыворотке крови и отсутствием волос в подмышечных впадинах и паховой области позволило установить гипогонадотропный гипогонадизм. Уровни пролактина (6,21 нг/мл) и прогестерона (6,30 нмоль/л) соответствовали нижней границе нормы.

В 39 лет отмечено усиление перистальтики, снижение массы тела до 42–43 кг (рост 170 см). Фиброколоноскопия выявила признаки хронического колита. Задержка пассажа сульфата бария в желудке и преимущественно в раздутых петлях толстой кишки с уровнем жидкости

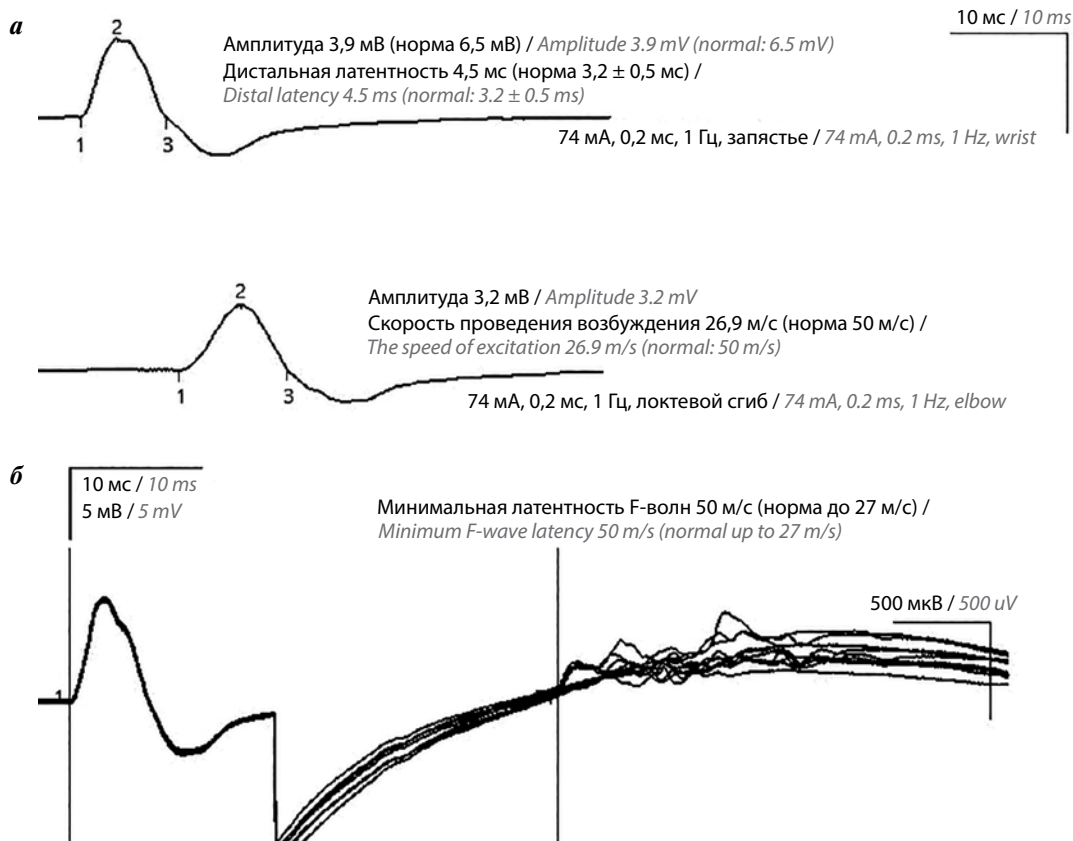


Рис. 1. Анализ формы М-волн: а – М-волна правого локтевого нерва на уровне запястья снижена на 60 %; дистальная латентность увеличена на 18 %, форма М-волн не изменена; скорость проведения снижена на 46 %; б – минимальная латентность F-волн увеличена на 46 %

Fig. 1. Analysis of the form of M-waves: а – right ulnar nerve CMAP at the wrist level is reduced by 60 %; distal latency increased by 18 %, the shape of the CMAP is not changed; conduction velocity is reduced by 46 %; б – minimal F-wave latency is increased by 46 %

подтвердила снижение моторики желудочно-кишечного тракта. Диагностирован синдром портальной гипертензии, осложненный асцитом, спленомегалией и анемическим синдромом. Биопсия печени выявила крупнокапельный стеатоз с умеренно выраженным лобулярным и перипортальным фиброзом. На фоне назначения диуретиков (фуросемида и спиронолактона) тугоухость прогрессировала до IV степени в течение нескольких месяцев. Выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия по поводу аденокарциномы щитовидной железы (В-клеточная микрокарцинома (0,8 см) солидного и фолликулярного строения). В послеоперационном периоде – транзиторный острый вялый тетрапарез с задержкой мочеиспускания. Выполнена МРТ головного мозга (рис. 2).

В возрасте 40 лет пациентка осмотрена нами, неврологический статус представлен в табл. 1. На основании клинико-инструментальных данных предложен диагноз митохондриальной патологии в рамках MNGIE. Образец венозной крови направлен на молекулярно-генетическое исследование. В процессе ожидания генетического анализа проведены инструментальные исследования для уточнения особенностей данного случая MNGIE.

При МРТ всего тела обнаружено неоднородное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных

изображениях и STIR от паравerteбральных мягких тканей (*m. erector spinae*, *m. transversospinalis*) на уровне L2–S2 сегментов, *m. vastus lateralis*, *m. vastus medialis*, *m. vastus intermedius*, *m. rectus femoris*, *m. adductor brevis* и *m. obturatorius externus* обеих бедер, а также от всех мышц голени за счет умеренных диффузных отечных изменений. Визуализируются двусторонние умеренные отечные изменения межфасциальных пространств и подкожной жировой клетчатки бедер и голени. В брюшной полости и полости малого таза определяется повышенное количество свободной жидкости (рис. 3).

В этот же период развился эпизод понижения уровня сознания до сопора – комы I степени (9–7 баллов по FOUR), сопровождавшийся насильственными движениями в левых конечностях, с гипотензией 90/60 мм рт. ст. и тахикардией до 100 уд/мин. Выполнена компьютерная томография головного мозга, диагностирована транзиторная ишемическая атака. Выявлен острый тетрапарез до 4 баллов с низким тонусом. Проведена сосудистая, антиоксидантная терапия; назначен преднизолон (внутривенно 50 мг). На 3-и сутки сознание ясное, сохраняются дизартрия и парез до 4 баллов в руках и 3 баллов в ногах, с низким тонусом. На 4-е сутки отмечено нарастание мышечной силы, при этом наблюдались диарея 2–4 раза в сутки, тошнота и рвота.

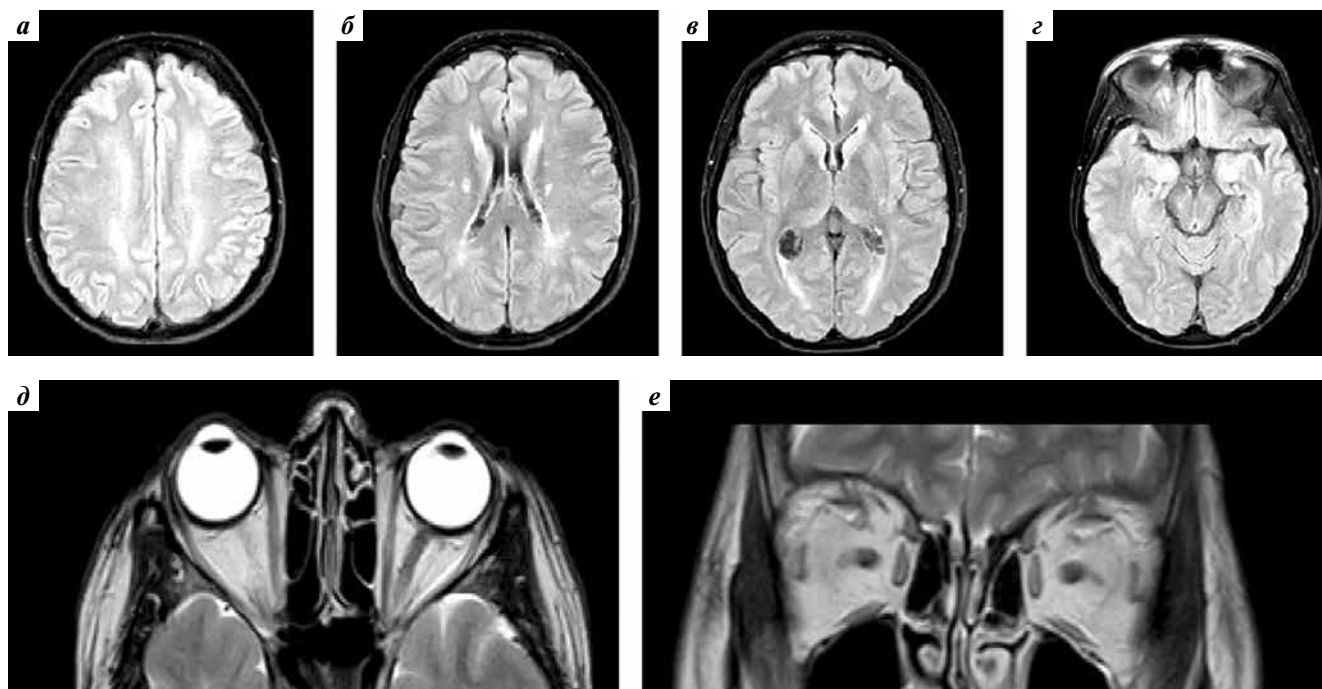


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (FLAIR): а – суправентрикулярный уровень; б – уровень боковых желудочков; в – уровень подкорковых ганглиев; г – уровень среднего мозга; д, е – МРТ глазниц (T2-взвешенные изображения (T2-ВИ)): наружные прямые мышцы глаз истончены до 2,3–2,5 мм. Многочисленные очаги глиоза с нечеткими неровными контурами, гиперинтенсивные на T2-ВИ, FLAIR и изо-/гипоинтенсивные на T1-ВИ, диаметром от 0,2 до 0,8 см, расположенные в белом веществе лобных и теменных долей, субкортикально и паравентрикулярно. Боковые желудочки мозга окружены зоной умеренной лейкоэнцефалопатии. Субарахноидальные пространства умеренно расширены по конвексимальной поверхности лобных и теменных долей

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging (FLAIR): а – supraventricular level; б – lateral ventricles' level; в – level of subcortical ganglia; г – midbrain level; д, е – orbits' magnetic resonance imaging (T2-weighted images (T2-WI)): the external rectus muscles of the eyes are thinned to 2.3–2.5 mm. Numerous foci of gliosis with fuzzy uneven contours, hyperintense on T2-WI, FLAIR and iso-/hypointense on T1-WI, with a diameter of 0.2 to 0.8 cm, located in the white matter of the frontal and parietal lobes, subcortically and paraventricularly. The lateral ventricles of the brain are surrounded by a zone of moderate leukoencephalopathy. The subarachnoid spaces are moderately dilated along the convexital surface of the frontal and parietal lobes

Таблица 1. Результаты неврологического осмотра пациентки Д. в возрасте 40 лет

Table 1. Results of a neurological examination of patient D. at the age of 40 years

Параметр Parameter	Описание Description
Масса тела (кг), индекс массы тела Body mass (kg), body mass index	39–40 (13,5)
Окулярные симптомы Ocular symptoms	Офтальмопарез (чаще при взгляде вверх), минимальный блефароптоз Ophthalmoparesis (mostly when looking up), mild blepharoptosis
Сила мышц проксимальных отделов рук/ног, баллы Strength of proximal muscles of upper/lower limbs, points	4/4
Сила в дистальных отделах рук, баллы Strength of distal region of upper limbs, points	4/4

Сила в дистальных отделах ног, баллы Strength of distal region of lower limbs, points	4/4
Кистевая динамометрия, кгс Hand dynamometry, kgs	6/5
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Ослаблены, D = S; нет ахилловых рефлексов Weak, D = S; Achilles tendon reflexes are absent
Поверхностная чувствительность Superficial sensitivity	Гипестезия до средней трети голени и лучезапястных суставов по полиневритическому типу Polyneuritic hypesthesia to the level of the middle third of the legs and wrist joints
Вибрационное чувство, с Vibration sensitivity, seconds	10/12 в пальцах стоп 10/12 on toes
Пальценосовая и пяточно-коленная пробы Finger-nose and heel-knee tests	Удовлетворительно, с незначительной интенцией Satisfactorily with little intention

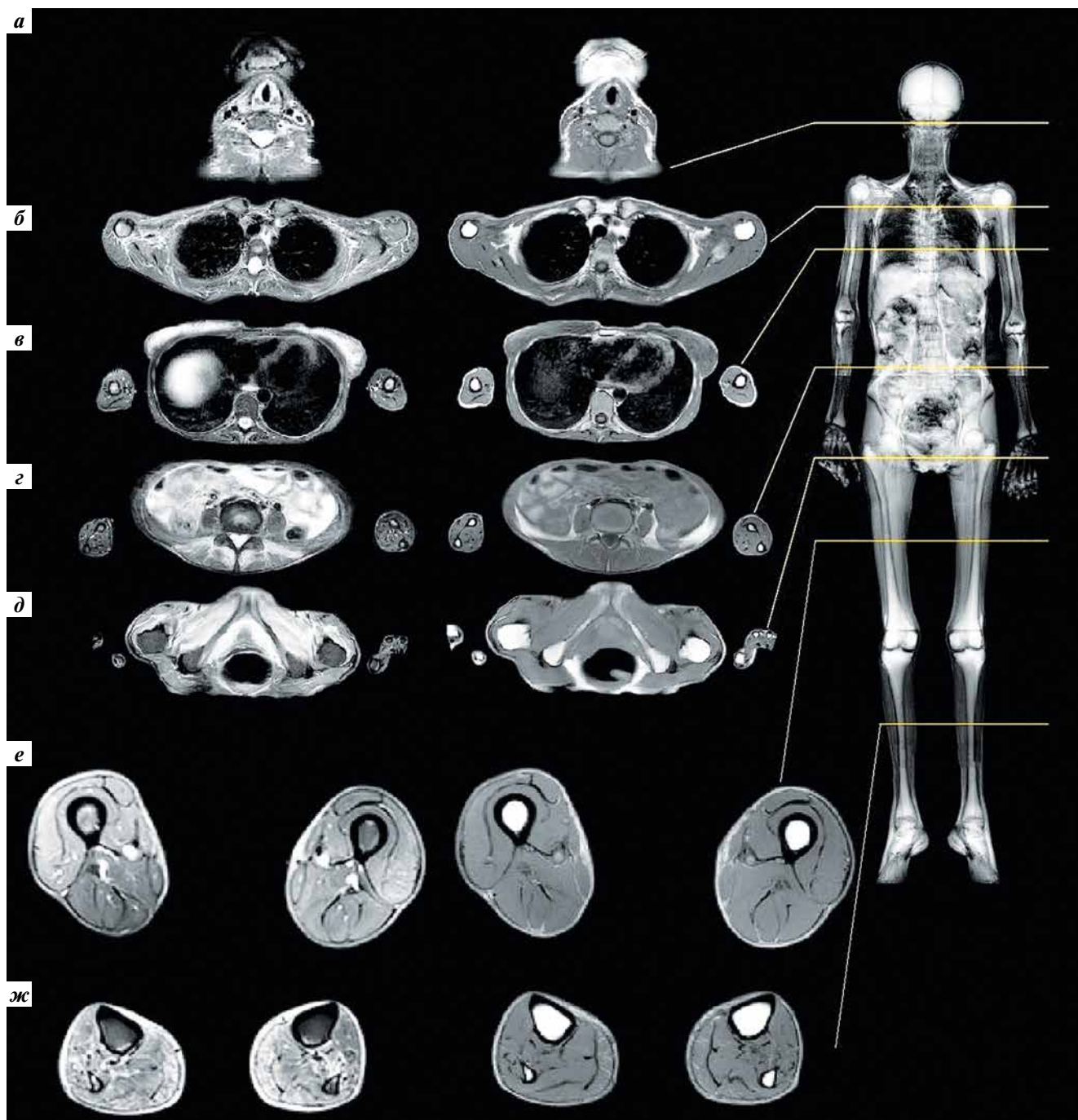


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография тела (T2-взвешенные изображения и STIR): а – уровень основания черепа; б – уровень верхнего пояса конечностей; в – уровень грудной полости (Th8); г – уровень брюшной полости (L5); д – уровень больших вертелов бедренных костей; е – уровень средней трети бедер; ж – уровень голеней

Fig. 3. Body magnetic resonance imaging (T2-weighted images and STIR): а – skull base level; б – shoulder girdle; в – chest cavity (Th8); г – abdominal cavity (L5); д – large trochanters of the femur; е – the middle third of the thighs; ж – low legs

Электроэнцефалография: основной ритм представлен тета-, дельта-волнами в задневисочно-теменно-затылочных отведениях с периодическим высокоамплитудным альфа-ритмом до 70 мкВ, единичными комплексами острая – медленная волна, преимущественно справа. При ритмической фотостимуляции наблюдается усвоение ритма в диапазоне 3–11 Гц.

При отсутствии клинических и электрокардиографических признаков острого коронарного синдрома отмечено повышение уровня тропонина I высокочувствительным методом до 281,2 нг/мл (норма до 29,7 нг/мл). Повышение уровня лактата (12,9 ммоль/л; норма до 2,1 ммоль/л) и соотношения лактат/пируват (28; норма до 20), гиперлактатацидурия (16382 мМ/моль; норма

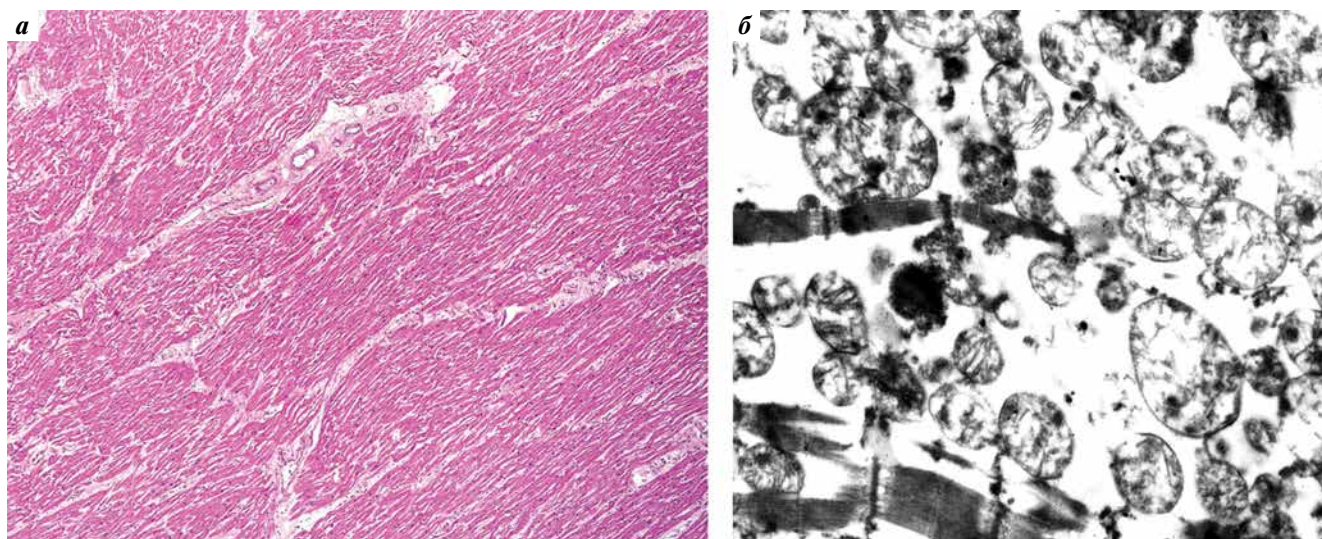


Рис. 4. Патологические изменения в сердце: а – мелкоочаговый кардиосклероз. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$; б – полиморфные разноразмерные митохондрии в кардиомиоците с аутолитическими изменениями. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 12\,000$

Fig. 4. Pathological changes in the heart: a – small focal cardiosclerosis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б – polymorphic mitochondria of different sizes in a cardiomyocyte with autolytic changes. Transmission electron microscopy, $\times 12\,000$

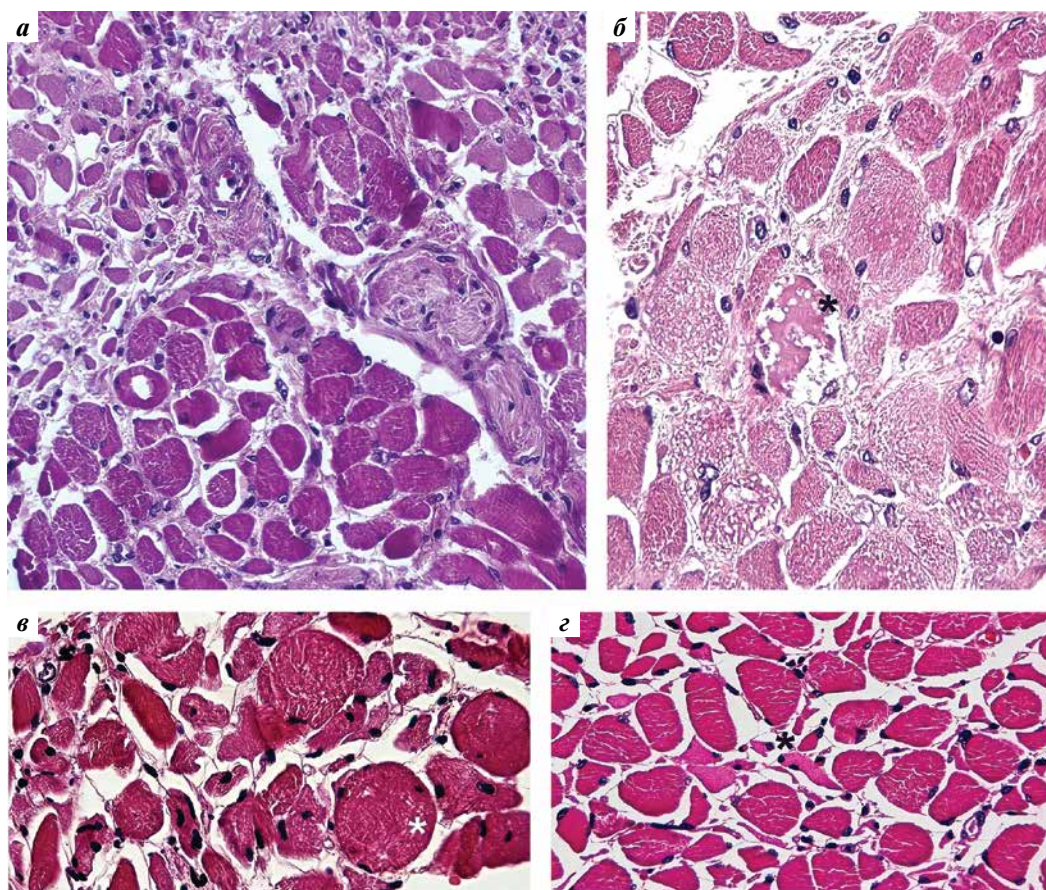


Рис. 5. Патогистологические изменения мышц: а – полиморфные и разноразмерные мышечные волокна, эндомизальный и перимизальный фиброз, диафрагма; б – некротизированное и частично фагоцитированное мышечное волокно, диафрагма; в – округлые мышечные волокна среди мелких полиморфных мышечных волокон, m. intercostales; г – угловатые атрофические мышечные волокна, m. intercostales. Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$ – 200

Fig. 5. Pathological changes in muscles: а – polymorphic and different-sized muscle fibers, endomysial and perimysial fibrosis, diaphragma; б – necrotic and partially phagocytosed muscle fiber, diaphragma; в – rounded muscle fibers among small polymorphic muscle fibers, m. intercostales; г – angular atrophic muscle fibers, m. intercostales. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ – 200

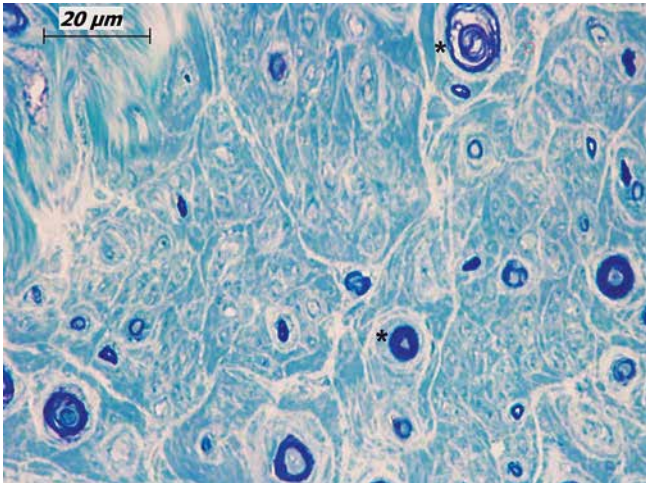


Рис. 6. *N. femoralis dexter* с выраженной демиелинизацией волокон. *Волокна с частично сохранным миелином. Полутонкий срез. Окрасивание толуидиновым синим, $\times 1000$

Fig. 6. *N. femoralis dexter* with severe demyelination of fibers. *Fibers with partially preserved myelin. Semithin section. Staining with toluidine blue, $\times 1000$

0–25 мМ/моль) и повышение экскреции с мочой 3-метилглутаконовой, фумаровой, глутаровой, метилмалоновой кислот позволили подтвердить наличие митохондриопатии и лактат-ацидоза (рН венозной крови – 7,12).

В сыворотке крови выявлено повышение уровня дигидротимина (2,23 нмоль/мл) при нормальных уровнях тимидина и дезоксиуридина.

Секвенирование по Сэнгеру выявило ранее не описанную замену NM_001953.5: c.1301G>T (p.Gly434Val) в гене *TUMP* в гомозиготном состоянии. Эта миссенс-замена не описана в международных базах данных по мутациям человека ClinVar, HGMD, LOVD, а также в популяционных выборках gnomAD. Биоинформатический анализ данных показал возможную активацию скрытого сайта сплайсинга и инсерции 15 пар нуклеотидов в 10-м экзоне на уровне мРНК при наличии данной мутации. Однако исследование РНК из фибробластов кожи пациентки *in vitro* не показало отклонений в сплайсинге в данном районе гена. Тем не менее по совокупности данных обнаруженную нуклеотидную замену c.1301G>T (p.Gly434Val) в гене *TUMP* следует расценивать как вероятно патогенную.

В 40 лет у пациентки вследствие пульмоногенного сепсиса развилась полиорганная недостаточность, повлекшая за собой остановку сердечной деятельности, реанимационные мероприятия не имели эффекта, была констатирована биологическая смерть.

Проведена аутопсия с гистологическим исследованием. В миокарде выявлены диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, интерстициальный отек, гипертрофированные и атрофированные кардиомиоциты. ТЭМ, несмотря на выраженные аутолитические изменения, позволила выявить в кардиомиоцитах скопления полиморфных разноразмерных митохондрий (рис. 4).

При патогистологической оценке *m. serratus ant.*, *m. psoas m.*, *m. intercostales* установлен смешанный характер поражения: зернистость мышечных волокон, единичные мионекрозы, круглые мышечные волокна, эндомизимальный фиброз (атрофия) с компенсаторной гипертрофией соседних мышечных волокон (миопатический паттерн повреждения); в то же время обнаружены угловые атрофичные мышечные волокна и фасцикулярная атрофия, что обусловлено нейрогенным характером изменений (рис. 5). Окрасивание трихромом Гомори не выявило «красных рваных волокон».

При исследовании *n. femoralis* и *n. intercostalis* установлена субтотальная деструкция миелиновых оболочек (рис. 6).

Подтвержден начинающийся цирроз печени (окрасивание по Маллори). При оценке состояния кишечной стенки выявлены отек и фиброз подслизистой основы, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация, мозаично – ангиоматоз. Отмечен некроз и фиброз продольного (наружного) слоя мышечной оболочки тонкой и толстой кишок. Показана гипертрофия *t. media* мелких внутриорганных артерий, эта находка также была отмечена в некоторых сосудах легких. Несмотря на то, что часть вегетативных нервных сплетений были некротизированы, при иммуногистохимическом (S100) их выявлении существенной разницы с контрольными образцами не обнаружено. Оценка распределения отростчатых CD117+ (интерстициальных клеток Кахалы, телоцитов) показала уменьшение их числа по сравнению с контролем в большей части полей зрения. ТЭМ *post mortem* тканевого материала показала наличие кластеров гигантских митохондрий в лейомиоцитах кишечника (рис. 7).

Изолированное снижение массы тела с 16 лет типично для большинства пациентов с MNGIE в возрасте до 20 лет наряду с быстрой утомляемостью и/или желудочно-кишечными симптомами. Манифестация болезни в виде абдоминального болевого синдрома с рвотой и метеоризмом произошла в 27 лет, что соответствует описанному диапазону дебюта MNGIE – от 1-й до 3-й декады жизни [12]. Особенностью случая является регресс абдоминального болевого синдрома после стентирования чревного ствола.

Развитие гипомоторики толстой кишки и усиление моторики тонкой кишки (перистальтику слышно и видно через переднюю брюшную стенку) привели к диарее и сопутствующему синдрому мальабсорбции, требующему нутритивной поддержки [13, 14]. В результате этого развилась железодефицитная анемия, нарастающая за все время болезни [15].

Эндоскопическая картина хронического колита соответствует атрофии ворсин и лимфоцитарному инфильтрату слизистой оболочки при гистологическом исследовании [16]. Характерным признаком MNGIE является очаговая атрофия продольного слоя мышечной оболочки (11 из 15 исследованных случаев), в некоторых

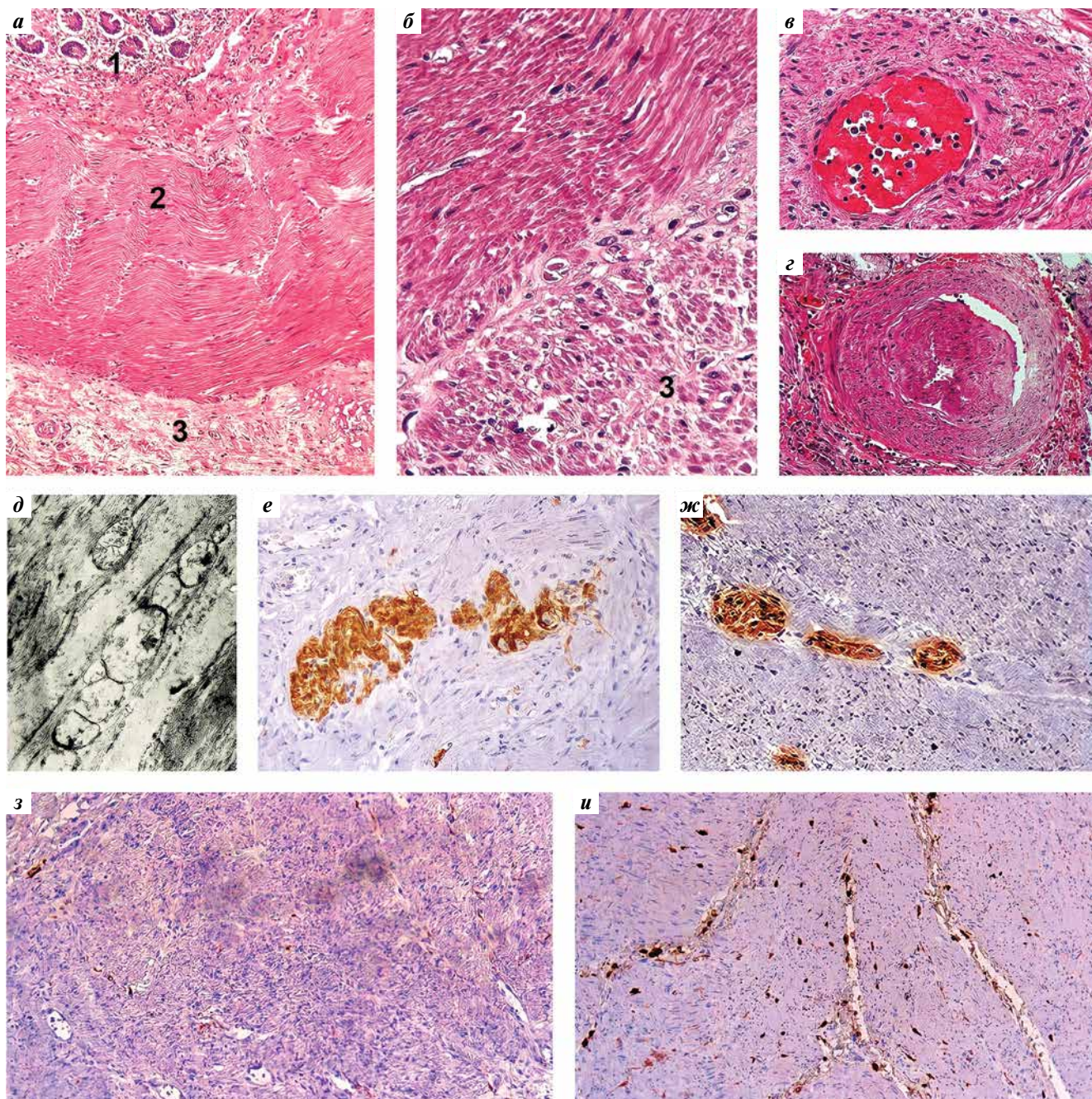


Рис. 7. Патогистологические изменения внутренних органов: а, б – стенка тонкой кишки с некрозом и фиброзом наружного слоя мышечной оболочки (1 – слизистая оболочка и подслизистая основа, 2 – внутренний слой мышечной оболочки, 3 – наружный слой мышечной оболочки); в – гипертрофия средней оболочки интрамуральной артерии толстой кишки; г – гипертрофия средней оболочки внутриорганный артерии легкого; д – лейомиоцит мышечной оболочки тонкой кишки с группой мегаломитохондрий; е – межмышечный вегетативный узел в тонкой кишке пациентки с MNGIE; ж – межмышечный вегетативный узел в тонкой кишке пациентки без генетического заболевания; з – CD117+–клетки в мышечной оболочке тонкой кишки пациентки с MNGIE; и – CD117+–клетки в мышечной оболочке тонкой кишки пациентки без генетического заболевания. Окрашивание: а–г – гематоксилином и эозином; д – трансмиссионная электронная микроскопия; е, ж – иммуногистохимическая реакция с антителами к S100, докрасивание гематоксилином; з, и – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117, докрасивание гематоксилином. Увеличение: а – $\times 100$; б–г – $\times 400$; д – $\times 12000$; е–и – $\times 200$

Fig. 7. Pathological changes in the internal organs: а, б – the wall of the small intestine with necrosis and fibrosis of the outer layer of the muscularis propria (1 – mucous layer and submucosa, 2 – inner layer, 3 – outer layer); в – hypertrophy of the middle layer of the intramural artery of the large intestine; г – hypertrophy of the middle layer of the intraorgan artery of the lung; д – leiomyocyte of the muscular layer of the small intestine with a group of megalomitochondria; е – an intermuscular autonomic nodule in the small intestine of a patient with MNGIE; ж – intermuscular vegetative node in the small intestine of a patient without a genetic disease; з – CD117+–cells in the muscularis propria of the small intestine of a patient with MNGIE; и – CD117+–cells in the muscularis propria of the small intestine of a patient without a genetic disease. Staining: а–г – hematoxylin and eosin; д – transmission electron microscopy; е, ж – immunohistochemical reaction with antibodies to S100, stained with hematoxylin; з, и – immunohistochemical reaction with antibodies to CD117, stained with hematoxylin. Magnification: а – $\times 100$; б–г – $\times 400$; д – $\times 12000$; е–и – $\times 200$

случаях – фокальное исчезновение сплетения Ауэрбаха (3 из 8) (табл. 2). В представленном случае морфологическим субстратом клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта являлись отек и фиброз подслизистой основы, лимфоцитарная инфильтрация, некроз и фиброз продольного слоя мышечной оболочки тонкой и толстой кишок, что согласуется с данными литературы [13, 14]. При ИГХ-исследовании тонкой кишки в 4 из описанных случаев выявлено уменьшение числа CD117+ -клеток, представленных интерстициальными пейсмейкерными клетками Кахала, задающими ритм перистальтике полых органов желудочно-кишечного тракта, снижение количества которых было выявлено в описываемом случае [12–14, 17] (см. табл. 2).

Характерным для MNGIE является синдром хронической экстраокулярной офтальмоплегии без диплопии [32], который в описываемом случае имел легкую степень выраженности, поэтому был выявлен в сочетании с легким блефароптозом только в 40 лет в ходе неврологического осмотра специалистом по нервно-мышечной патологии [33].

Формирование развернутой клинической картины MNGIE произошло в 35 лет, когда у пациентки появились чувствительные расстройства, а в последующем развился асимметричный ступпаж.

Электронная микроскопия выявляет мегаломитохондрии в ганглиозных клетках (12 из 13 случаев) (см. табл. 2). В представленном случае мегаломитохондрии обнаружены в лейомиоцитах кишечника.

У наблюдаемой пациентки клинико-лабораторный миопатический синдром не выявлен, несмотря на зна-

чительную распространенность среди ранее представленных случаев MNGIE [19, 29, 33]. Слабость мышц была представлена одинаково как в проксимальных, так и в дистальных отделах конечностей, при эпизодическом повышении уровня креатинфосфокиназы и преимущественно лактатдегидрогеназы (до 875 Ед/л). По данным МРТ наличие только отечных изменений мышц передней группы бедер и всех мышц голени при отсутствии признаков жирового замещения может указывать как на минимальные проявления миопатического синдрома, так и на нейрогенный процесс. При гистологическом исследовании выявлены признаки смешанного нейрогенного и миопатического поражения скелетных мышц. Смешанный характер поражения обусловлен «мышечным парадоксом», описанным I. Nishino и соавт. (1999), суть которого заключается в наличии дефектов мтДНК в скелетных мышцах пациентов с MNGIE при низком уровне экспрессии ТУМР. В настоящее время известно, что «мышечный парадокс» обусловлен в большей степени системным накоплением пиримидиновых нуклеозидов, нежели непосредственно генетически обусловленным снижением ТФ [7, 34]. Имеются отдельные данные о фиброном замещении мышечных волокон (1 из 2 случаев), а также о присутствии круглых гипертрофированных волокон в сочетании с атрофическими угловыми мышечными волокнами (2 из 3 случаев). Обращает на себя внимание отсутствие «рваных красных волокон», характерных для митохондриальных болезней (выявлены в 13 из 19 описанных случаев MNGIE). СОХ-дефицитные волокна выявлены в 16 из 19 описанных

Таблица 2. Морфогенетическое сопоставление патогистологических признаков MNGIE

Table 2. Morphogenetic correlation of pathohistological features of MNGIE

Признак Feature	Число пациентов с признаком, по данным литературы The number of patients with in the literature	[Источник], число пациентов (n) и мутация [Source], number of patients (n), and mutation
Очаговая атрофия продольного слоя мышечной оболочки тонкой кишки Focal atrophy of the longitudinal layer of the muscularis propria in the small intestine	11/15	[5] n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu, c.1142T>G, p.Val256Phe; [17] n = 1 – NA; [18] n = 1 – c.261G>T, p.Glu87Asp; c.340G>A, p.Asp114Asn; [12] n = 2 – c.401C>A, p.Ala134Glu; c.845G>A, p.Gly282Asp; [19] n = 1 – IVS1-1G>C, гомозигота/homozygous; [20] n = 1 – c.417+1G>A; c.978dup, p.Ala327Argfs*?; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – g.3867G>A, гомозигота/homozygous; [22] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.665A>G, p.Lys222Arg; c.1406insC; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C

Признак Feature	Число пациентов с признаком, по дан- ным литературы The number of patients with in the literature	[Источник], число пациентов (n) и мутация [Source], number of patients (n), and mutation
Фокальное исчезновение сплетения Ауэрбаха Focal disappearance of the Auerbach plexus	3/8	[5] n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu; c.1142T>G, p.Val256Phe; [18] n = 1 – c.261G>T, p.Glu87Asp; c.340G>A, p. Asp114Asn; [20] n = 1 – c.417+1G>A; c.978dup, p.Ala327Argfs*?; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [22] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [24, 25] n = 2 – NA;
Сегментарная демиелинизация Segmental demyelination	10/10	[26] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481= гомозигота/homozygous; n = 1 – NA; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [24, 25] n = 2 – NA; [27] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – p.Asn156Gly; c.530T>C, p.Leu177Pro; n = 1 – p.Gly387Asn; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.707T>C, p.Phe236Ser, гетерозигота/heterozygous
Фиброзное замещение скелетных мышечных волокон Fibrous replacement of muscle fibers	1/2	[21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [25] n = 1 – NA
Круглые гипертрофированные мышечные волокна в сочетании с атрофирован- ными угловыми мышечными волокнами Round hypertrophic muscle fibers in combination with atrophic angular muscle fibers	2/3	[21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [25] n = 1 – NA [28] n = 1 – c.1283G>A, p.Gly428Asp, гомозигота/homozygous
«Рваные красные волокна» «Ragged red fibers»	13/19	[29] n = 3 – NA; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.665A>G, p.Lys222Arg; c.1406insC; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C; [24] n = 1 – NA; [28] n = 1 – c.1283G>A, p.Gly428Asp, гомозигота/homozygous; [30] n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.1159 + 2T>A; n = 1 – c.391C>A, p.Pro131Thr; c.1160-1G>A; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.931G>C, p.Gly311Ser; n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.605G>C, p.Arg202Thr; n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser; c.854T>C, p.Leu285Pro; n = 1 – c.1135G>A, p.Glu379Lys; c.1160-1G>A

Окончание табл. 2

End of table 2

Признак Feature	Число пациентов с признаком, по данным литературы The number of patients with in the literature	[Источник], число пациентов (n) и мутация [Source], number of patients (n), and mutation
СОХ-дефицитные волокна COX-deficient fibers	16/19	[21] n = 1 – с.856G>A, p.Glu286Lys; с.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – с.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [22] n = 1 – с.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – с.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.665A>G, p.Lys222Arg; с.1406insC; n = 1 – с.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C; [28] n = 1 – с.1283G>A, p.Gly428Asp, гомозигота/homozygous; [30] n = 1 – с.622G>A, p.Val208Met; с.1159+2T>A; n = 1 – с.391C>A, p.Pro131Thr, с.1160-1G>A; n = 1 – с.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.622G>A, p.Val208Met, с.931G>C, p.Gly311Ser; n = 1 – с.622G>A, p.Val208Met; с.605G>C, p.Arg202Thr; n = 1 – с.457G>A, p.Gly153Ser; с.854T>C, p.Leu285Pro; n = 1 – с.1135G>A, p.Glu379Lys; с.1160-1G>A
Уменьшение числа CD117+-клеток Decreased number of CD117+ cells	4/4	[18] n = 1 – с.261G>T, p.Glu87Asp; с.340G>A; p.Asp114Asn; [31] n = 1 – NA; n = 2 – с.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous
Мегаломитохондрии в ганглиозных клетках Megalomitochondria in ganglion cells	12/13	[5] n = 1 – с.401C>A, p.Ala134Glu; с.1142T>G, p.Val256Phe; [17] n = 1 – NA; [12] n = 1 – с.401C>A, p.Ala134Glu; с.845G>A, p.Gly282Asp; n = 1 – с.401C>A, p.Ala134Glu, с.845G>A, p.Gly282Asp; [20] n = 1 – с.417+1G>A; с.978dup, p.Ala327Argfs*?; [21] n = 1 – с.856G>A, p.Glu286Lys; с.866A>C, p.Glu289Ala; [22] n = 1 – с.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – с.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – с.665A>G, p.Lys222Arg; с.1406insC; n = 1 – с.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C; [24] n = 1 – NA

Примечание. NA – нет данных.

Note. NA – not available.

случаев, в представленном случае гистохимический анализ с целью их обнаружения не проводился (см. табл. 2).

Результаты стимуляционной ЭНМГ соответствовали демиелинизирующему поражению нервов верхних конечностей без признаков дисперсии М-волн

и грубому аксональному поражению моторных и сенсорных волокон нижних конечностей. Аксональный характер поражения, вероятно, носил вторичный характер по отношению к демиелинизации [33]. Морфологическим подтверждением первично-демиелинизирующего

поражения явилась деструкция ламелл шванновских клеток, вероятно, вызванная неравномерным распределением дефектов мтДНК (истощение, однонуклеотидные замены, делеции, дупликации) вдоль миелиновой оболочки нервов, часто вовлекающим сплетения [32, 33]. Сегментарная демиелинизация периферических нервов продемонстрирована во всех 10 описанных случаях MNGIE (см. табл. 2) и подтверждена в нашем наблюдении.

Отмеченные по данным ЭНМГ изменения в сочетании с флуктуирующим течением полинейропатии часто ошибочно интерпретируются как проявление ХВДП [26], что явилось основанием для назначения ГКС. Примечательно наличие клинико-электрофизиологической диссоциации — при отсутствии проведения по моторным волокнам в дистальных отделах ног сохраняется мышечная сила 3–4 балла.

Прогрессирующее снижение слуха одномоментно с появлением симптомов полиневропатии с 35 лет отражает патогенетические варианты развития данного синдрома — поражение VIII пары и/или сосудистой полоски улиткового канала перепончатого лабиринта [19, 32]. В представленном нами случае повреждение преимущественно наблюдалось в сосудистой полоске улиткового канала, так как полная потеря слуха произошла в начале приема фуросемида, обладающего ототоксическим эффектом [35].

Представляет интерес динамика ферментемии (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза) при отсутствии билирубинемии и повышения активности креатинфосфокиназы, что свидетельствует о начальных проявлениях печеночно-клеточной недостаточности на фоне митохондриотоксического действия ГКС (0,1 мг/кг). Максимальный подъем уровней ферментов отмечен в период развития цирроза, осложненного портальной гипертензией и асцитом [34, 36]. Уровень лактатдегидрогеназы также эпизодически повышался, достигая максимальных величин в период выраженного лактат-ацидоза на фоне сепсиса (рис. 8).

В момент развития полиневритического синдрома и учащения диареи отмечено неуклонное прогрессирование гипохромной микроцитарной железодефицитной анемии (уровень железа 4,1 мкмоль/л) до уровня гемоглобина 81 г/л.

С прогрессированием тонкокишечной диспепсии у пациентки развилась гипопроteinемия с присоединением гипоальбуминемии в период сепсиса.

Наличие лейкоэнцефалопатии — один из облигатных признаков MNGIE [37]. Бессимптомный пятнистый паттерн лейкоэнцефалопатии в описанном случае соответствует ранним изменениям центральной нервной системы, тогда как на более поздних стадиях лейкоэнцефалопатия

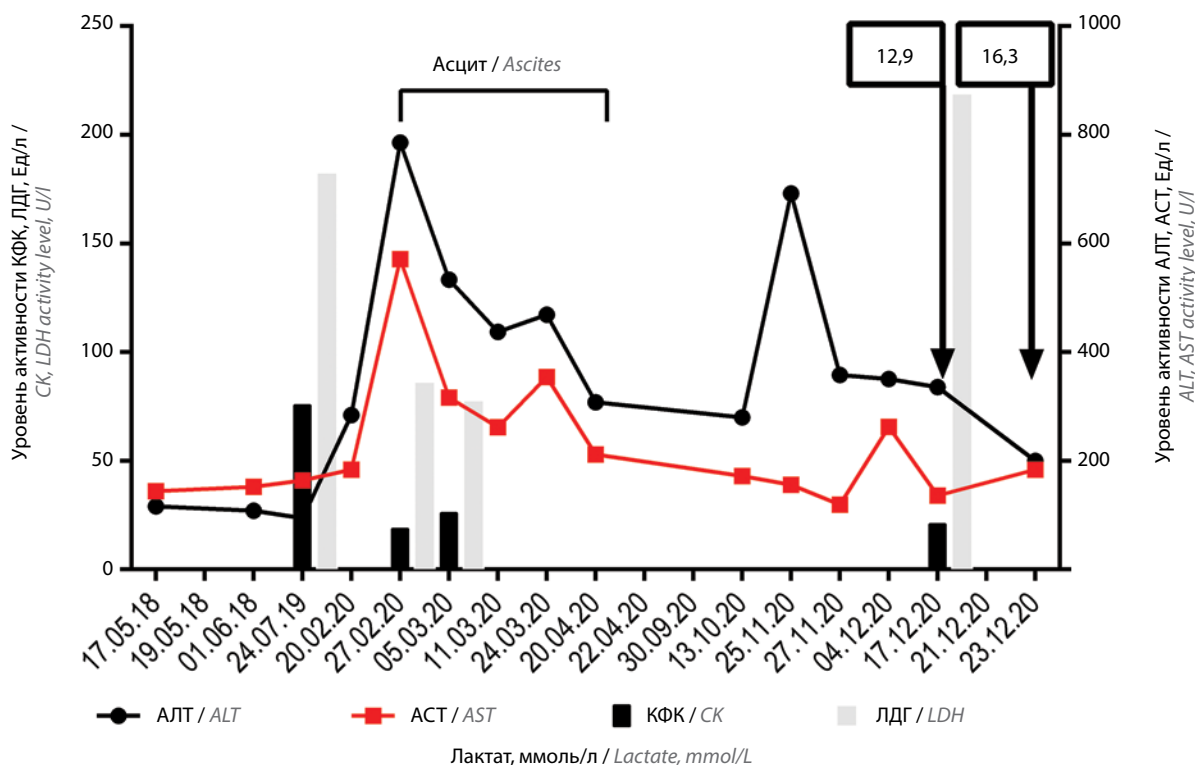


Рис. 8. Изменения уровня активности креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и лактата сыворотки крови у пациентки с синдромом MNGIE

Fig. 8. Activity changes of the creatine phosphokinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and serum lactate in a patient with MNGIE syndrome

приобретает диффузный характер [36]. При этом обычно нет клинических проявлений поражения центральной нервной системы, за исключением деменции на поздних стадиях болезни [37].

Рутинная электроэнцефалограмма у пациентки выявила билатеральный дельта-ритм с единичными комплексами острая – медленная волна в правых височных отделах, ранее описанный как характерный признак MNGIE [38].

Повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости также является типичным для MNGIE [33]. В обсуждаемом случае данный факт был ошибочно расценен как подтверждение ХВДП.

Гипогонадотропный гипогонадизм диагностирован на основании снижения уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и эстрадиола [39], однако описаны случаи гипергонадотропного гипогонадизма [10, 40].

Дисэлектролитные изменения (гипокалиемия, гипокальциемия) и гипопроteinемия с гипоальбуминемией были прогрессирующими и флуктуирующими, что зависело от частоты и тяжести диареи и рвоты [36].

Отличительной лабораторной особенностью представленного случая MNGIE является повышенный уровень дигидротимина (2,23 нмоль/мл) при нормальных уровнях тимидина и дезоксиуридина в плазме крови и суточной моче, что чаще наблюдается при фенотипе с поздним дебютом (после 40 лет) [41]. Дигидротимин является дегидрогенизированным производным тимина, который, в свою очередь, образуется из тимидина путем фосфорилирования при участии фермента ТФ. Таким образом, образование сверхнормальных концентраций дигидротимина в сыворотке крови в отсутствие ТФ представляется необычным проявлением болезни. Однако дигидротимин представлен в ряде сообщений как метаболический маркер MNGIE, выявляемый методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [42]. Отсутствие повышения уровней тимидина и дезоксиуридина в суточной моче, вероятно, связано с наличием бактериурии, приводящей к элиминации этих веществ [37].

Повышение уровня лактата в сыворотке крови до 12,3 ммоль/л, увеличение соотношения лактат/пируват до 28, гиперлактатацидурия в сочетании с повышением экскреции с мочой фумаровой, 3-метил-глутаконовой, этилмалоновой и пировиноградной кислот [34] свидетельствовало о лактатацидемии (рН 7,36–

7,40), тогда как в период течения сепсиса и прогрессирования портальной гипертензии развился лактат-ацидоз (рН 7,12), являющийся нетипичным для MNGIE [41]. В свою очередь, лактатацидемия, вероятно, являлась причиной инсультоподобных эпизодов длительностью 3–5 дней (понижение уровня сознания, тетраплегия), участившихся к 40 годам.

Таким образом, описанный случай MNGIE соответствовал «классическому» фенотипу [41]. В целом MNGIE является сложным диагностическим решением ввиду малой предсказуемости последовательности развития симптомов, при этом часть признаков вообще может отсутствовать [33].

Лечение MNGIE преимущественно симптоматическое: анальгетики, прокинетики, антиэметики, антибиотики [43]. Уменьшение эпизодов боли в эпигастрии может быть достигнуто путем проведения блокады чревного сплетения бупивакаином [44]. Кроме симптоматической терапии пациентка получала ГКС, что, возможно, оказало негативный эффект на функцию митохондрий ввиду прямого митохондриотоксического эффекта [45].

Существуют экспериментальные терапевтические подходы, направленные на восстановление активности ТФ: инфузии ТФ с инкапсулированными эритроцитами (ЕЕ-ТФ) [2], трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) [46], ортотопическая трансплантация печени (OLT) [47] и инфузии донорских тромбоцитов [48]. В ряде исследований показана доклиническая эффективность генной терапии [49, 50]. В некоторых исследованиях представлена эффективность плазмобенда при лечении MNGIE [51–54].

Описанный случай MNGIE, несмотря на начатую патогенетическую терапию (инфузия тромбоцитарного концентрата), завершился смертью пациентки в 40 лет от острой сердечно-сосудистой недостаточности вследствие пульмоногенного сепсиса, приведшего к декомпенсации механизмов тканевого дыхания. Продолжительность жизни пациентки соответствует среднему периоду выживаемости 35–37 лет при MNGIE [41].

Синдром MNGIE является труднодиагностируемым мультисистемным заболеванием, которое в большинстве случаев завершается смертью на 4-й декаде жизни. Широкая осведомленность о проявлениях данного синдрома позволит реализовать мультидисциплинарный подход в диагностике MNGIE, что обеспечит раннее применение средств патогенетической терапии и увеличит выживаемость пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Prevalence and Incidence of Rare Diseases: Bibliographic Data. Orphanet Report Series, 2021. Available at: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
- Pacitti D., Levene M., Garone C. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: into the fourth decade, what we have learned so far. *Front Genet* 2018;21(9):669. DOI: 10.3389/fgene.2018.00669
- Shaibani A., Shchelichkov O.A., Zhang S. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in *RRM2B*. *Arch Neurol* 2009;66(8):1028–32. DOI: 10.1001/archneurol.2009.139
- Hirano M., Martí R., Spinazolla A. et al. Thymidine phosphorylase deficiency causes MNGIE: an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23(8–9):1217–25. DOI: 10.1081/NCN-200027485
- Tawk A., Kamarreddine M., Dagher M. et al. Clinicopathology and diagnosis delay in a 40-year-old with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Case Rep Gastroenterol* 2020;14(1):124–30. DOI: 10.1159/000506187
- Bax B.E. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: approaches to diagnosis and treatment. *J Transl Genet Genom* 2020;30(4):1–16. DOI: 10.20517/jtgg.2020.08
- Hirano M., Nishigaki Y., Martí R. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes. *Neurologist* 2004;10(1):8–17. DOI: 10.1097/01.nrl.0000106919.06469.04
- Nishigaki Y., Martí R., Copeland W.C. et al. Site-specific somatic mitochondrial DNA point mutations in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *J Clin Invest* 2003;111(12):1913–21. DOI: 10.1172/JCI17828
- Song S., Wheeler L.J., Mathews C.K. et al. Deoxyribonucleotide pool imbalance stimulates deletions in HeLa cell mitochondrial DNA. *JBC* 2003;278(45):43893–6. DOI: 10.1074/jbc.C300401200
- Курбатов С.А., Федотов В.П., Цыганкова П.Г. и др. Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогastroинтестинальной энцефаломии. Первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(2):44–54. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54
- Kurbatov S.A., Fedotov V.P., Tsygankova P.G. et al. Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. The first clinical description in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(2):44–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54
- Halter J., Schüpbach W., Casali C. et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):330–7. DOI: 10.1038/bmt.2010.100
- Patel R., Coulter L.L., Rimmer J. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy: a clinicopathological mimic of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):11. DOI: 10.1186/s12876-018-0925-5
- Yadak R., Breur M., Bugiani M. et al. Gastrointestinal dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(33). DOI: 10.1186/s13023-019-1016-6
- Garone C., Tadesse S., Hirano M. et al. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011;134(11):3326–32. DOI: 10.1093/brain/awr245
- Demaria F., Crescenzo F., Caramadre A.M. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy presenting as anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 2016;59(6):729–31. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.08.012
- Moran N.F., Bain M.D., Muqit M.M.K. et al. Carrier erythrocyte entrapped thymidine phosphorylase therapy for MNGIE. *Neurology* 2008;71(9):686–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324602.97205.ab
- Perez-Atayde A.R., Fox V., Teitelbaum J.E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: diagnosis by rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1141–7. DOI: 10.1097/00000478-199809000-00014
- Zimmer V., Feiden W., Becker G. et al. Absence of the interstitial cell of Cajal network in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21(6):627–31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01264.x
- Szigeti K., Wong L.-J.C., Perng C.-L. et al. MNGIE with lack of skeletal muscle involvement and a novel TP splice site mutation. *J Med Genet* 2004;41(2):125–9. DOI: 10.1136/jmg.2003.013789
- Paisiou A., Rogalidou M., Pons R. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: Clinical and biochemical impact of allogeneic stem cell transplantation in a Greek patient with one novel TYMP mutation. *Mol Genet Metab Rep* 2021;30:100829. DOI: 10.1016/j.yjmgmr.2021.100829
- Blondon H., Polivka M., Joly F. et al. Digestive smooth muscle mitochondrial myopathy in patients with mitochondrial-neurogastro-intestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(8-9):773–8. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)86346-8
- Giordano C., Sebastiani M., Plazzi G. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: evidence of mitochondrial DNA depletion in the small intestine. *Gastroenterology* 2006;130(3):893–901. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.004
- Giordano C., Sebastiani M., De Giorgio R. et al. Gastrointestinal dysmotility in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is caused by mitochondrial DNA depletion. *Am J Pathol* 2008;173(4):1120–8. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080252
- Teitelbaum J.E., Berde C.B., 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. DOI: 10.1097/00005176-200209000-00029
- Bardosi A., Creutzfeldt W., DiMauro S. et al. Myo-, gastro-, neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-c-oxidase. A new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol* 1987;74(3):248–58. DOI: 10.1007/BF00688189
- Bedlack R.S., Vu T., Hammans S. et al. MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29(3):364–8. DOI: 10.1002/mus.10546
- Said G., Lacroix C., Planté-Bordeneuve V. et al. Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J Neurol* 2005;252(6):655–62. DOI: 10.1007/s00415-005-0712-4
- Falcão de Campos C., Oliveira Santos M., Roque R. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: novel pathogenic mutation in thymidine phosphorylase gene in a patient from Cape Verde Islands. *Case Rep Neurol Med* 2019;2019:5976410. DOI: 10.1155/2019/5976410
- 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. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1086
- Ronchi D., Caporali L., Manenti G.F. et al. TYMP variants result in late-onset mitochondrial myopathy with altered muscle mitochondrial DNA homeostasis. *Front Genet* 2020;11:860. DOI: 10.3389/fgene.2020.00860

31. Yadak R., Boot M.V., van Til N.P. et al. Transplantation, gene therapy and intestinal pathology in MNGIE patients and mice. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):149. DOI: 10.1186/s12876-018-0881-0
32. Imperatore N., Tortora R., Gerbino N. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) mimicking refractory celiac disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(9):1061–2. DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.017
33. Yadak R., Smitt P.S., Gisbergen M.W. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by thymidine phosphorylase enzyme deficiency: from pathogenesis to emerging therapeutic options. *Front Cell Neurosci* 2017;15(11):31. DOI: 10.3389/fncel.2017.00031
34. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283(5402):689–92. DOI: 10.1126/science.283.5402.689
35. Rybak L. Pathophysiology of furosemide ototoxicity. *J Otolaryngol* 1982;11(2):127–33.
36. Peedikayil M., 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;8(2):85–90. DOI: 10.1016/j.hemonc.2014.12.001
37. Li S., Martí R., Hirano M. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy disease (MNGIE). In: *Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders*. 2019. Ed. by M. Mancuso, T. Klopstock. Switzerland: Springer, Cham, 2019. Pp. 205–222.
38. Çoban G., Göktürk S., Yildirim E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: imaging and clinical findings in three patients. *Diagn Interv Radiol (Ankara, Turkey)* 2013;19(3):191–4. DOI: 10.5152/dir.2013.008
39. Carod-Artal F.J., Herrero M.D., Lara M.C. et al. Cognitive dysfunction and hypogonadotropic hypogonadism in a Brazilian patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy and a novel ECGF1 mutation. *Eur J Neurol* 2007;14(5):581–5. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01720.x
40. Kalkan I.H., Tayfur O., Oztas E. et al. A novel finding in MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy): hypergonadotropic hypogonadism. *Hormones (Athens)* 2012;11(3):377–9. DOI: 10.14310/horm.2002.1368
41. Hirano M., Carelli V., De Giorgio R. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inher Metab Dis* 2021;44(2):376–87. DOI: 10.1002/jimd.12300
42. Sun, Q. Urine pyrimidine metabolite determination by HPLC tandem mass spectrometry. *Methods Mol Biol* 2016;1378:237–42. DOI: 10.1007/978-1-4939-3182-8_25
43. Castro P.G., Arias S.F., Gijon M.M. et al. Emergency surgery in chronic intestinal pseudo-obstruction due to mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Int Arch Med* 2010;3:35. DOI: 10.1186/1755-7682-3-35
44. Celebi N., Sahin N., Canbay O. et al. Abdominal pain related to mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome may benefit from splanchnic nerve blockade. *Paediatr Anaesth* 2006;16(10):1073–6. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.01918.x
45. Ariaudo C., Daidola G., Ferrero B. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with peritoneal dialysis and bone marrow transplantation. *J Nephrol* 2015;28(1):125–7. DOI: 10.1007/s40620-014-0069-9
46. Halter J.P., Michael W., Schupbach M. et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2015;138(138):2847–58. DOI: 10.1093/brain/awv226
47. De Giorgio R., Pironi L., Rinaldi R. et al. Liver transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Ann Neurol* 2016;80(3):448–55. DOI: 10.1002/ana.24724
48. Lara M.C., Weiss B., Illa I. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006;67(8):1461–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000239824.95411.52
49. Torres-Torronteras J., Cabrera-Perez R., Vila-Julia F. et al. Long-term sustained effect of liver-targeted adeno-associated virus gene therapy for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Hum Gene Ther* 2018;29(6):708–18. DOI: 10.1089/hum.2017.133
50. Yadak R., Boot M.V., van Til N.P. et al. Transplantation, gene therapy and intestinal pathology in MNGIE patients and mice. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):149. DOI: 10.1186/s12876-018-0881-0
51. Spinazzola A., Martí R., Nishino I. et al. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 2002;277(6):4128–33. DOI: 10.1074/jbc.M111028200
52. Röeben B., Marquetand J., Bender B. et al. Hemodialysis in MNGIE transiently reduces serum and urine levels of thymidine and deoxyuridine, but not CSF levels and neurological function. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):135. DOI: 10.1186/s13023-017-0687-0
53. Yavuz H., Ozel A., Christensen M. et al. Treatment of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with dialysis. *Arch Neurol* 2007;64(3):435–8. DOI: 10.1001/archneur.64.3.435
54. Ariaudo C., Daidola G., Ferrero B. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with peritoneal dialysis and bone marrow transplantation. *J Nephrol* 2015;28(1):125–7. DOI: 10.1007/s40620-014-0069-9

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, получение данных для анализа, написание текста статьи;
 И.С. Лимаев, А.М. Емелин, В. Никитин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 П.Г. Цыганкова, И.А. Чекмарева, Е.В. Колмакова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
 В.А. Царгуш: анализ полученных данных, написание текста статьи;
 С.А. Курбатов, Н.В. Бакулина: обзор публикаций по теме статьи;
 Е.В. Пресняков, Р.В. Деев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: development of study design, analysis of the data obtained, obtaining data for analysis, writing the article;
 I.S. Limaev, A.M. Emelin, V. Nikitins: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
 P.G. Tsygankova, I.A. Chekmareva, E.V. Kolmakova: development of study design, analysis of the obtained data, writing the article;
 V.A. Tsargush: analysis of the obtained data, writing the article;
 S.A. Kurbatov, N.V. Bakulina: review of publications on the topic of the article;
 E.V. Presnyakov, R.V. Deev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

А.М. Емелин / A.M. Emelin: <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>

В.А. Царгуш / V.A. Tsargush: <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>

С.А. Курбатов / S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>

И.А. Чекмарева / I.A. Chekmareva: <https://orcid.org/0000-0003-0126-4473>

Е.В. Колмакова / E.V. Kolmakova: <https://orcid.org/0000-0002-1745-6982>

Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-1346).

Funding. The funding for this study was provided by the Ministry of Science and Higher Education of Russia (agreement No. 075-15-2021-1346).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed an informed consent to conduct the studies and publish her data.

Статья поступила: 09.10.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022.

Article submitted: 09.10.2022. **Accepted for publication:** 08.11.2022.